DER ANOXISCHE HERZMUSKEL

und sein Verhalten bei elektrischen Reizversuchen am Hundeherzen

von

Eva-Maria Gerasch

aus Königsberg

1966

1966 № 148

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0048

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Professor Dr.med. G. Hegemann)

D E R A N O X I S C H E H E R Z M U S K E L
UND SEIN VERHALTEN BEI ELEKTRISCHEN REIZVERSUCHEN AM HUNDEHERZEN

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg.

Im Mai 1966
vorgelegt von
Eva-Maria Gerasch
aus Königsberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr.med. Dr.med.dent. G. Steinhardt
Referent: Professor Dr.med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1966

I N H A L T

	Seite
E i n l e i t u n g	1
G e s c h i c h t l i c h e r Überblick über die Untersuchungen der Veränderungen am anoxischen Herzmuskel.	2-22
1.) Veränderungen beim experimentellen Koronararterienverschluß.	2-6
2.) Elektrokardiographische Veränderungen.	6-10
3.) Morphologische Veränderungen.	10-14
4.) Stoffwechseländerungen.	14-19
5.) Änderungen der elementaren elektrischen Prozesse.	20-22
E x p e r i m e n t e l l e r T e i l	23-52
1.) Methodik.	23-26
2.) Versuchsergebnisse:	26-52
A.) Reizschwellenänderungen in der Asphyxie:	26-34
a.) Tiere ohne Block	
b.) Tiere mit experimentellem a-v-Block	
B.) Elektrokardiographische Veränderungen:	35-42
a.) Tiere ohne Block	
b.) Tiere mit experimentellem a-v-Block	
C.) Blutdruckänderungen:	42-45
a.) Tiere ohne Block	
b.) Tiere mit experimentellem a-v-Block	
D.) Defibrillation in der Asphyxie.	46-48

Seite

E.) Pacemakerreizung in der Asphyxie 48-50

F.) Wiederbeatmung der Tiere mit reinem Sauerstoff nach 4 und 8 minütiger Asphyxie 50-52

D i s k u s s i o n 53-68

Z u s a m m e n f a s s u n g 68-69

Literaturverzeichnis 70-80

Mit der modernen Herzchirurgie ist das Problem der Wirkung der Anoxie auf den Herzmuskel wieder stark in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden. Dabei steht die Frage, wie lange dieser Zustand vom Herzmuskel ohne irreversible Folgen ertragen werden kann, an vordringlicher Stelle. Neben den Stoffwechselveränderungen, die von einer Reihe von Arbeitsgruppen in den letzten Jahren untersucht wurden, sind auch die Änderungen der elektrischen Erregbarkeit des hypoxischen Herzmuskels von großer Bedeutung. Die Untersuchungen dieser Arbeit, - die im Rahmen allgemeiner Herzreizversuche vorgenommen wurden - sollten dazu dienen, den Verlauf der Reizschwellenänderungen bei zunehmendem Sauerstoffmangel festzustellen. Außerdem wurde die Möglichkeit einer Verlängerung der zulässigen Hypoxiedauer durch Pacemakerimpulsgabe geprüft. Zunächst soll jedoch ein Überblick über die bisher bekannten Veränderungen am anoxischen Herzmuskel gegeben werden.

Geschichtlicher Überblick über die Untersuchungen der Veränderungen am anoxischen Herzen

Überblickt man die Geschichte der experimentellen Untersuchungen über die Wirkung des Sauerstoffmangels auf den Herzmuskel, so kann man feststellen, daß sie sich zeitlich recht gut in mehrere Abschnitte einteilen läßt:

1. Untersuchungen über die Folgen der durch Koronararterienunterbindung hervorgerufenen Ischaemie auf das Myocard.
2. Elektrokardiographische Untersuchungen (mit den grundlegenden Arbeiten in den Jahren 1918 - 1935).
3. Eingehende morphologische Untersuchungen einschließlich der elektronenmikroskopischen Methoden.
4. Biochemische Analysen während der Anoxie.
5. Untersuchungen über die elementaren elektrischen Prozesse an den Herzmuskelfasern.

1. Veränderungen beim experimentellen Koronararterienverschluß

Bereits 1698 unterband C h i r a c die Koronararterien am Hund und beobachtete dabei Herzstillstand. Jedoch blieb dieses Experiment lange Zeit unbeachtet. Die ersten systematischen Untersuchungen über die Wirkung des Verschlusses von Koronararterien gehen auf E r i c h s o n (1842) zurück.

Er fand nach dem Verschluß eine progressive Verlangsamung der Pulsationen des Hundeherzens, auf die es manchmal schon nach 3, manchmal erst nach 21 Minuten zum vollständigen Aussetzen der Bewegungen kam. Es folgt 1862 die von Virchow angeregte Arbeit von P a n u m über die Embolie. Nach dem Ausfüllen der Kapillaren des Herzens mit einer Wachsmasse stellte sich der Herzstillstand erst nach 8 Stunden ein. Aus dem Würzburger Laboratorium veröffentlichte B e z o l d 1867 seine Untersuchungen über die Veränderungen des Herzschlages nach Verschließung der Koronararterien. Dabei trat bei 9 von 20 Tieren Kammerflimmern auf, das durch 2-3 elektrische Schläge, künstliche Kontraktionen und Vagusreizung zum Verschwinden gebracht werden konnte. S a m u e l s o n (1880) erreichte bei Kaninchen nach einem Verschluß der Koronararterien von 2-4 Minuten Dauer eine Restitutio ad integrum. Längerer Verschluß hatte immer den irreparablen Herzstillstand zur Folge. Bei curarisierten Hunden beobachteten S é e , B o c h e f o n t a i n e und R o u s s y (1881) nach einmal eingetretenem Kammerflimmern immer einen endgültigen Herzstillstand, den sie als Folge der Verletzung perivasculärer Nerven ansahen. Ebenfalls 1881 veröffentlichten C o h n h e i m und von S c h u l t h e ß - R e c h b e r g die wohl am meisten diskutierte Arbeit dieser Zeit. Gegen Ende der ersten Minute nach Verschluß des Ramus descendens der Arteria coronaria sinistra stellten sich in beiden Herzhälften arhythmische Aktionen ein, die mit einer Verlangsamung der Schlagfolge und geringer Erniedrigung der arteriellen Druckkurve einhergingen.

Nach ungefähr zwei Minuten kam es zum Kammerflimmern, das 40 - 50 Sekunden und länger anhielt und regelmäßig vom absolut irreparablen Herzstillstand gefolgt war. Als Ursache des Herzstillstandes bei der Herzmuskelischaemie sahen die Verfasser die Produktion von für die Muskeltätigkeit schädlichen Substanzen an.

F e n o g l i o und D r o g o u l (1888), T i g e r s t e d t (1890 und 1893) sowie von F r e y (1891 und 1894) traten als die schärfsten Kritiker der Arbeit von Cohnheim und von Schultheß-Rechberg auf. Sie griffen vor allem die Behauptung an, daß der Verschluß von einzelnen Koronararterien Herzstillstand bewirken könne. Das Kammerflimmern war nach Meinung dieser Autoren als Folge unvermeidlicher Nebenverletzungen bei der Unterbindung oder Abklemmung der Koronararterienäste anzusehen. Diese Annahme stützte sich auf die Beobachtung Tigerstedts, daß bei vollkommener Blutleere des Kaninchenherzens kein Kammerflimmern auftrat, sondern sogar nach 6 minütiger Blutleere bei Reperfusion die normale Herztätigkeit wieder aufgenommen wurde (beim Hundeherzen nur bis zu 2 Minuten dauernder Blutleere). Auch Mc W i l l i a m (1887 und 1889) vertrat die Ansicht, daß Flimmerkontraktionen, - selbst wenn sie schon eine gewisse Zeit bestanden hätten - wieder rückgängig zu machen seien. Das Auftreten von Flimmern führte er auf einen veränderten Ernährungszustand des Herzgewebes zurück.

In den Versuchen von M i c h a e l i s (1894) war der Herzstillstand bei Hunden immer irreparabel, während er bei Ka-

ninchen bis zu 3-4 Malen rückgängig gemacht werden konnte. Als den Stillstand verursachendes "Herzgift" nahm Michaelis die Anhäufung von Milchsäure an. P o r t e r (1894 und 1896) gelang ebenfalls niemals eine Wiederbelebung des einmal stillstehenden Hundeherzens. Dem Stillstand ging immer Kammerflimmern voraus. Dagegen erhielt L a n g e n d o r f f (1895 und 1898) bei totaler Blutsperrung bei Hunden und Kaninchen niemals Kammerflimmern. Der Herzstillstand war bei allen Tieren noch nach 10 Minuten durch eine Reperfusion wieder zu beheben. Ebenso beobachtete M a g n u s (1902) bei kompletter Anaemie der Herzwand niemals Kammerflimmern. Selbst mit einem Minimum an Sauerstoff konnte das Herz stundenlang weiterpulsieren.

H e r i n g (1915 und 1917) schloß sich der Meinung von Cohnheim und von Schultheß-Rechberg an, daß lokale Ischaemie Kammerflimmern und Herzstillstand bewirken könne. Nach seiner Ansicht entstand Kammerflimmern leichter bei Ischaemie der Hauptabschnitte des Reizleitungssystems als bei Ischaemie der übrigen Kammermuskulatur. Diese Behauptung konnte K a h n in seinen 1916 angestellten Versuchen nicht bestätigen. Bei Unterbindung des das Reizleitungssystem versorgenden Koronargefäßastes schlug das Herz noch stundenlang weiter. Eine Art Zusammenfassung der bisher veröffentlichten Ergebnisse über den Koronararterienverschluß brachte die Arbeit d e B o e r s (1923). Als Ursache für die Rhythmusstorungen und das Kammerflimmern bei der Herzmus-

kelischaemie sah der Autor die Verschlechterung des metabolen Zustandes der Muskulatur an.

Damit kann man diese erste Periode der Untersuchungen über die Wirkung der Ischaemie als Folge des Koronararterienverschlusses als abgeschlossen ansehen. Zwar gibt es auch in den kommenden Jahren noch eine ganze Reihe von Arbeiten über dieses Thema - so haben sich K o k k a l i s und S c h w a r z (1961) eingehend mit der noch immer umstrittenen Frage der "unmittelbaren Mortalität durch Kammerflimmern nach akuter Okklusion der Koronararterienäste" beschäftigt (dort findet sich auch die neuere Literatur) - das Hauptaugenmerk der Untersucher richtet sich aber in der Folge auf die elektrokardiographischen Veränderungen in der Herzmuskelanoxie.

2. Elektrokardiographische Veränderungen

Die Einführung des Saitengalvanometers und die Benennung der EKG-Zacken durch Einthoven erlaubte es, die Elektrokardiographie als wichtiges technisches Hilfsmittel bei der Beurteilung der Erscheinungen am hypoxydotischen Herzen zu verwenden. Erste einleitende Versuche wurden 1909/10 von L e w i s und 1911 von L e w i s und M a t h i s o n mitgeteilt. Folgende Veränderungen wurden beobachtet: aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, - diese oft in Form von Bigemini und sogar Trigemini - paroxysmale Tachycardie mit häufigem Übergang in Kammerflimmern, a-v-Block und Formänderun-

gen des S-T-Abschnittes.

Die grundlegenden Untersuchungen über die typischen Veränderungen der EKG-Zacken beim Koronarverschluß wurden von S m i t h (1918,1920 und 1923) auf Anregung von Herrick vorgenommen. Dabei wurde festgestellt, daß die Änderungen der T-Zacke am beständigsten und auffälligsten waren. Smith war der erste, der auf das starke Anwachsen der T-Zacke nach dem Koronarverschluß hinwies. Das zeigte sich sofort nach der Ligatur: bei kleineren Gefäßen kam es zu einem geringen Anwachsen, Unterbindung grosser Gefäße der linken Herzhalfte brachte ein sehr starkes Anwachsen der T-Zacke, die in einigen Fällen die Höhe der R-Zacke überschritt. Nach 24 Stunden wurde die T-Zacke plötzlich negativ. Dann erfolgte ein langsamer Rückgang zur positiven und isoelektrischen Form. Verschluß der rechten Koronararterie bewirkte keine Änderung der Richtung von T.

P a r d e e wies in seinen Arbeiten von 1920, 1923 und 1925 als erster auf die große diagnostische Bedeutung der spezifischen elektrokardiographischen Veränderungen der T-Zacke hin. Die spitz-negative Form der T-Zacke - von ihm "coronary T-wave" genannt - sah er als wichtiges Hilfsmittel zur Vervollständigung der Diagnose "Coronarverschluß" (bzw. Herzinfarkt) an. Den großen Anstieg der T-Zacke bis zum spitzwinkeligen T (Kirchturm T) beschrieb auch M i k i (1922). C l e r c, D e s c h a m p s, B a s c o u r r e t und L é v y (1927 und 1930) beobachteten bei Verschluß der rechten Coronararterie häufig die typische Negativität der

T-Zacke, während der Verschluß der linken Coronararterie die T-Zacke anwachsen ließ, die sich oft zu einem "Dom" (T en dôme) aufbäumte und den Gipfel von R absorbierte.

O t t o (1928) erhielt die Negativität der T-Zacke bei der Ligatur der rechten Kranzarterie, während der Verschluß der Arterien der linken Herzhälfte ein Grösserwerden von T bedingte. Die ersten Veränderungen traten 3 Minuten nach der Okklusion der Koronararterien auf. O e t t i n g e r (1929) war der Ansicht, daß die elektrokardiographischen Veränderungen beim Koronarverschluß das Ergebnis der Summierung der Aktionsströme mit dem sog. Demarkationsstrom an der Grenze zwischen lebendem und totem Gewebe darstellen. K o u n t z und G r u b e r brachten 1929 Hunde in Bedingungen des verminderten Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes und stellten dabei zunächst ein Abnehmen der Amplitude der T-Zacke fest. Darauf folgte bei 30 % O_2-Untersättigung des arteriellen Blutes die Umkehr der T-Zacke. Mit fortschreitender Hypoxie wurde die T-Zacke gerade, wuchs an und dehnte sich an der Basis aus.

P a r a d e (1928 und 1931) und S t e p p und P a r a d e (1928 und 1930) steuerten eine Reihe experimenteller Untersuchungen zu diesem Thema bei. Sie beobachteten ebenfalls in den ersten Minuten nach der Ligatur der linken Coronararterie das starke Anwachsen der T-Zacke bis über den Gipfel der R-Zacke. Nach einigen Stunden zeigte sich eine Erhöhung der S-T-Strecke mit coronarem T in Ableitung I. Die Unterbindung

der rechten Coronararterie brachte keine typischen Veränderungen. C o n d o r e l l i (1932) beobachtete 10 - 30 Minuten nach der Coronararterienligatur auch Abweichungen des R-T-Segmentes von der isoelektrischen Linie, die positiv oder negativ sein konnten, ebenso das "coronare T ". Im Sauerstoffmangel erhielten R o t h s c h i l d und K i s s i n (1932/33) regelmäßig eine S-T-Deviation, die als beständigste Änderung des Elektrokardiogramms in der Hypoxie angesehen wurde.

Bei O_2-Mangelatmung an gesunden Menschen fanden D i e t r i c h und S c h w i e g k 1933 nach etwa 10 - 15 Minuten die typischen elektrokardiographischen Veränderungen mit einer Negativität der T-Zacke in der III. Ableitung und einer Abflachung bis fast zum Verschwinden in der II. Ableitung, wobei es manchmal zu einer S-T-Depression kam. Wurden Hunde einem Erstickungsversuch ausgesetzt (N_2O - Atmung), so ergab sich zunächst ein spitz-negatives T , das zunehmend höher vom absteigenden Schenkel der R-Zacke abzweigte und diese schließlich an Höhe überragte. Später erfolgte der Übergang in Kammerflimmern.

Anaemisierung von Kaninchen, die dann wiederholten Anstrengungen ausgesetzt wurden, bewirkte in den Versuchen B ü c h n e r s und von L u c a d o u s (1934) gesetzmäßig ein Negativwerden von R-T und eine beträchtliche Senkung der T-Zacke bis zur Negativität. S c h ü t z (1941) nannte die von den meisten Autoren beschriebenen, für die Hypoxie typischen

Formänderungen des S-T-Abschnittes "monophasische Deformierung". Er gab folgende Reihenfolge für die elektrokardiographischen Veränderungen bei zunehmendem Sauerstoffmangel an : Abflachung der T-Zacke - unter Umständen bis zur Nullinie - Negativität der T-Zacke, Senkung von S-T, Anstieg zum großen spitzwinkeligen T mit hohem R-T-Abgang. Jedoch läßt sich nach neueren Untersuchungen - siehe Diskussion - keine obligate Reihenfolge für die Veränderungen des Elektrokardiogrammes in der Hypoxydose feststellen.

3. Morphologische Veranderungen

Die ersten eingehenderen Untersuchungen über die morphologischen Veränderungen bei der Herzmuskelischaemie stammen von B ü c h n e r und Mitarbeitern. Bereits 1918 hatten M a r t i n , L o e w e n h e a r t und B u n t i n g festgestellt, daß bei niedrigem Sauerstoffgehalt die Herzmuskelfasern von Kaninchen aufgetrieben, granuliert und vakuolisiert erschienen. Die Fasern waren extrem dünn, zeigten aber noch Querstreifung. Auch hyaline Einlagerungen wurden beobachtet.

B ü c h n e r (1932, 1933 und 1938) sowie B ü c h n e r und von L u c a d o u (1934) fanden ebenfalls hyaline Querbänder als frühestes Stadium einer hypoxischen Schädigung. Als auffallendste Folge der Ischaemie stellten sich Herzmuskelnekrosen ein; bei der Angina pectoris disseminierte Nekrosen,

deren Auffinden als beweisend für eine hypoxische Schädigung angesehen wurde. Das Auftreten morphologischer Veränderungen konnte in keine Beziehung zu den elektrokardiographischen Ergebnissen gebracht werden.

Auch O p i t z (1935) beobachtete bei Störung der Sauerstoffzufuhr Parenchymnekrosen, gekennzeichnet durch herdförmigen hyalinscholligen Zerfall der Herzmuskelfasern, durch hyaline Querbänder in den Fasern sowie reaktive Leukocytenansammlungen und Fibroblastenwucherungen im Interstitium. S o l b a c h (1941) , P i c h o t k a (1942) , M ü l l e r und R o t t e r (1942) sowie H ö l s c h e r (1962) wiesen - wie schon Büchner betont hatte - auf die unterschiedliche Färbbarkeit und Homogenisierung der Herzmusfasern als Folge der Anoxie hin. Die fuchsinophile Fleckung der Myokardfasern als Zeichen einer drohenden Herzmuskelnekrose wurde von S e l y e (1958) beschrieben. Nach Angaben von M e e s s e n und P o c h e (1963) kommt es bei Sauerstoffmangel erst nach 4 - 5 Stunden zu Zellnekrosen durch homogene Umwandlung des Cytoplasmas; typische Koagulationsnekrosen zeigen sich nach 12 - 24 Stunden.

Mit der Einführung der Elektronenmikroskopie in die Cardiologie durch K i s c h (1948) wurde eine Reihe wesentlicher Erkenntnisse möglich, die sehr wichtig im Hinblick auf viele Stoffwechselveränderungen in der Anoxie werden sollten. Kisch machte darauf aufmerksam, daß der entscheidende Unterschied zwischen Herzmuskel und Skeletmuskel die ungeheuere

Anzahl von Mitochondrien (Sarkosomen) in den Herzmuskelfasern ist. Bei Sauerstoffmangel werden die Sarkosomen zuerst geschädigt oder sogar zerstört. Dadurch kommt es zu Stoffwechselstörungen, die zu schlechterer Versorgung des gesamten Herzmuskels und damit zu immer weiteren Sarkosomenschädigungen führen. P a l a d e (1956) beobachtete, daß die Zahl der Sarkosomen mit der Intensität des Organstoffwechsels parallel geht. Auch die Stärke der Faltung der inneren Membranen zu den Cristae mitochondriales richtet sich nach der Stoffwechselintensität.

In den letzten Jahren führte eine Reihe von Arbeitsgruppen elektronenmikroskopische Untersuchungen durch : B ü c h n e r , M ö l b e r t und T h a l e (1959) ; L ö h r , M e e s s e n und P o c h e (1960) ; H ö l s c h e r , J u s t und M e r k e r (1961) und andere. Diese Untersuchungen wurden entweder an Hunden und Kaninchen oder direkt an lebensfrischem menschlichem Herzmuskelgewebe vorgenommen, das im Verlaufe von Herzoperationen entfernt werden mußte - wie in den Veröffentlichungen von P o c h e (1958), B u r s t o n e (1959) sowie S m i t h , B u r f o r d und C h i q u o i n e (1960). Die Ergebnisse dieser Arbeiten stimmen in den Hauptpunkten überein, wenn auch über das zeitliche Auftreten der beobachteten Veränderungen verschiedene Angaben in der Literatur zu finden sind.

Die Entdifferenzierung der Herzmuskelzelle in der Anoxie beginnt nach Beobachtungen von M ö l b e r t (1957) sowie

P o c h e (1957 und 1958) bereits nach 5 minütiger Ischaemie mit einer Aufhellung des Grundsarkoplasmas. Dazu kommt - ebenfalls nach 5 - 10 Minuten - die Abnahme der Glykogengranula : L ö h r , M e e s s e n und P o c h e (1960) , P o c h e und O h m (1963) und andere. Diese Abnahme, die sich mit zunehmender Hypoxie verstärkt, ist nach Ansicht von T h e m a n n (1963) jedoch nicht ausschlaggebend für den Kontraktionsverlust, da die Granula auch im irreversibel geschädigten Herzmuskel noch anzutreffen sind. B a h r und J e n n i n g s (1961) beobachteten bereits nach einer nur 3 Minuten bestehenden Asphyxie keine Granula mehr in den Mitochondrien. 10 Minuten nach dem anoxischen Herzstillstand kommt es zur Oedembildung im endoplasmatischen Retikulum und den Vakuolen des Golgi-Apparates. Eine Schädigung der Mitochondrien in Form von Anschwellung nach 10 minütiger Anoxie wurde von B r y a n t , T h o m a s und O' N e a l (1958) , H ö l s c h e r (1962) und anderen beschrieben. Diese Mitochondrienschwellung wird immer ausgeprägter, und nach 30 - 40 Minuten kann es zur Vakuolisierung und zu einer Destruktion der Innenmembranen kommen. Jedoch sind nach Angaben von M e e s s e n und P o c h e (1963) auch 20 Minuten nach dem durch Aortenabklemmung eingetretenen Herzstillstand noch Muskelzellen mit vollkommen intakten Mitochondrien neben solchen mit geschädigten zu finden. Alle oben beschriebenen Veränderungen können sich nach einer Wiederdurchblutung von nur 10 Minuten wieder zurückbilden. Dagegen müssen ein starkes Zelloedem, vollständige Vakuolisierung der Mitochondrien und schließlich pyknotische Verdichtungen des

Karyoplasmas als irreversible Schäden angesehen werden. Die kritische Grenze für eine Ischaemie in Normothermie liegt bei einer Zeit von 30 Minuten (M e e s s e n 1964).

W e d e l l und M e r k e r (1964) erhielten wesentlich längere Zeiten bis zu den beschriebenen elektronenmikroskopischen Veränderungen - Mitochondrienschwellung erst nach 60 Minuten; vollständige Auflösung der Mitochondrien nach fünfeinhalb Stunden. Die von den übrigen Untersuchungen abweichenden Ergebnisse sind nach Ansicht der Autoren durch eine andere Methode der Einbettung der Präparate bedingt.

Die entscheidende Entdeckung durch die Elektronenmikroskopie war die Feststellung, daß es die Sarkosomen sind, die in der Hypoxie frühzeitig und sehr intensiv geschädigt werden. Da in den Mitochondrien eine große Anzahl von lebenswichtigen biochemischen Reaktionen abläuft, sind also nach dem elektronenmikroskopischen Bild tiefgreifende Stoffwechselveränderungen im ischaemischen Herzmuskel zu erwarten, wie sie im nun folgenden Abschnitt beschrieben werden sollen.

4. Stoffwechseländerungen

S c h e n k (1924) , E v a n s (1934) sowie S c h u m a n n (1942) stellten fest, daß während des Sauerstoffmangels eine starke Verminderung des Glykogengehaltes der Zelle stattfindet. Der vermehrte Zuckerverbrauch in der Hypoxie wurde

auch am Herz-Lungen-Präparat nachgewiesen : E v a n s , H s u , L e e und M u l d e r (1935) . In den Versuchen von F r e u d und K ö n i g (1927) , B a c h m a n n (1927) sowie A s h e r und Mitarbeitern (1929) war es möglich, das isolierte Herz im Sauerstoffmangel stundenlang weiterschlagen zu lassen, wenn genügend Glucose vorhanden war. E i s m a y e r und Q u i n c k e (1930) stellten fest, daß das bei vermindertem O_2-Gehalt ermüdete isolierte Herz durch zuckerhaltige Ringerlösung wieder zu gebesserten Kontraktionen gebracht werden konnte.

Eine vermehrte anaerobe Milchsäurebildung wurde 1933 von G o t t d e n k e r und W a c h s t e i n bei Zusatz von Traubenzucker am isolierten Katzenvorhof gefunden. C l a r k , G a d d i e und S t e w a r t (1932); G o t t d e n k e r und R o t h b e r g e r (1936) und andere beobachteten einen verminderten Milchsäureverbrauch in der Anoxie, der schließlich sogar zur Abgabe dieses Stoffes an das durchströmende Blut führte. Die Geschwindigkeit der Milchsäurebildung war in den Versuchen von S c h u m a n n (1942) im Sauerstoffmangel größer als der Abtransport durch das Coronarvenenblut. Schumann schloß, daß die Milchsäurebildung nur dann für das Herzversagen Bedeutung haben könne, wenn ihr Abtransport ungenügend oder sogar unmöglich sei - wie in der Anoxie - und das Zuführen von Glucose zur anaeroben Energiegewinnung in diesen Fällen vollkommen wirkungslos sein müsse, da damit kein besserer Milchsäuretransport erzielt werden könne.

C h a n g (1938) und S c h u m a n n (1939) beschrieben erstmalig das Absinken des ATP-Gehaltes im Sauerstoffmangel. Eine Blockierung des weiteren Abbaus von Milchsäure und Brenztraubensäure durch die dephosphorylisierte Cocarboxylase unter anaerobiotischen Bedingungen wurde von O c h o a (1939) und G o v i e r (1945) gefunden.

Mit der zunehmenden Kenntnis über die Vorgänge im intermediären Stoffwechsel während der letzten Jahre wurde es möglich, subtilere Untersuchungen über die entsprechenden Stoffwechselveränderungen am anoxischen Herzmuskel zu machen. Folgende Ergebnisse wurden erhalten: der Herzmuskel ist im Gegensatz zum Skeletmuskel vorwiegend auf den oxydativen Abbau der Substrate eingestellt. Dabei wird der Stoffwechsel des normalen Herzmuskels nach Angaben von B i n g (1956) zu 20 % aus Kohlenhydraten - Glucose, Milchsäure und in geringem Maße Brenztraubensäure - und zu 80 % aus Nichtkohlenhydratquellen gespeist, wovon 67 % auf die nichtveresterten Fettsäuren entfallen. Ketonkörper und Aminosäuren werden in sehr kleinen Mengen umgesetzt.

Als charakteristische Veränderung im Sauerstoffmangel ergibt sich eine Erhöhung des glykolytischen Stoffdurchsatzes. Unter anoxischen Bedingungen kommt es nach Angaben von N ä g l e (1960) zu einem sechs Mal größeren Stoffumsatz als bei Anwesenheit von Sauerstoff. Diese Erhöhung geht auf Kosten der Glykogenreserven des Herzmuskels. Nach den Untersu-

chungen von B r e t s c h n e i d e r (1961 und 1964) erfolgt aus dem Glykogen die anaerob-glykolytische Bildung von Milchsäure, was dann zu dem Milchsäurestau führt. So fanden B e r n s m e i e r und R u d o l p h (1961 und 1962) ein Absinken des Glykogengehaltes des Myocards auf 10 % des Normalwertes, ja T h o r n (1961) erhielt bereits nach 5 minütiger Anoxie und 7 minütiger Hypoxie eine Verminderung von 25 auf 2 µmol/l. Die glykolytischen Reaktionen stellen nach der Ansicht von G e r c k e n (1964) jedoch keine Notfallfunktion im Sauerstoffmangel dar, sondern werden nur dadurch bilanzmäßig sichtbar, weil die Resynthese blockiert ist, was sich in der Milchsäureanhäufung zu erkennen gibt.

Der Milchsäureanteil an den aufgestauten glykolytischen Zwischen- und Endprodukten beträgt nach N ä g l e, H o c k e r t und B ö g e l m a n n (1963) 76 % . Ähnliche Werte erhielten C o n n , W o o d und M o r a l e s (1959). Bei erhöhter Glykogenolyse fand L a m p r e c h t (1961) Teile der Kohlenstoffkette als phosphoryliertes Kohlenhydrat, alpha-Glycerophosphat und Hexosemonophosphat in der Zelle angestaut; Laktat wird zum Teil ausgeschwemmt. Die verbliebenen Substrate standen dann bei der Restitution wieder zur Verfügung.

Entscheidende Veränderungen erfahren die energieliefernden Prozesse des Herzens in der Anoxie. Bereits nach 3 1/2 - 5

Minuten Asphyxie des Gesamtorganismus ist nach Angaben von F l e c k e n s t e i n (1963) das Phosphokreatin im Herzen vollkommen abgebaut, das ATP stark gesenkt, das ADP erhöht und der Quotient ATP/ADP liegt weit unter der Norm. Mit der Senkung von Phosphokreatin und ATP kommt es zur Anhäufung von freiem Kreatin und anorganischem Phosphat, das in der Zelle angestaut wird. In der Erholung nach der Asphyxie fand K a m m e r m e i e r (1964) eine vollständige Resynthese von Phosphokreatin, während die ATP-Konzentration stark reduziert blieb. Trotzdem kam es zu voller Leistungsfähigkeit des Myocards. Die Bereitstellung von Phosphokreatin ist nach M i c h a l (1959) ein Versuch, den Ausfall der ATP-Nachlieferung zu kompensieren. Auch eine Erniedrigung des DPN/DPNH-Quotienten findet im Sauerstoffmangel statt. Unter anoxischen Bedingungen benutzen die Herzmuskelzellen - auch die menschlichen : M e r g u e t und I s s e l h a r d (1964) - die Umwandlung von Brenztraubensäure in Milchsäure zur Gewinnung von DPN in oxydierter Form.

Entscheidend für eine Wiederbelebung ist nach W e d e l l und M e r k e r (1964) die Frage der irreversiblen Schädigung der Atmungskettenphosphorylierung, da der Herzmuskel unter normalen Bedingungen seine Energie zu fast 95 % in Form von ATP über die Atmungskettenphosphorylierung in den Mitochondrien gewinnt. Wedell und Merker erhielten in ihren Versuchen eine erstaunliche Resistenz der Atmungskettenphosphorylierung gegenüber der Anoxie.Die Atmungskette selbst ist

wesentlich empfindlicher gegen Sauerstoffmangel : nach 90 minütiger Ischaemie war die Atmung auf 40 % gefallen, während die oxydative Phosphorylierung nur um 15 % gesunken war. So muß es wegen des Ausfalles der Atmungskette trotz normaler Phosphorylierungsrate zur Verhinderung der ATP-Synthese kommen. Störungen der Atmungskette in den ersten 30 Minuten können jedoch als reversibel angesehen werden.

L ü b b e r s und F a b e l veröffentlichten 1964 interessante Ergebnisse über die Veränderungen der Atmungsfermente in der Hypoxie. Dabei ergab sich bei einem O_2-Gehalt des Myoglobins von einer 50 %igen Senkung gegenüber der Norm nur eine 20 %ige Senkung der Atmungsfermente. Bei vollständiger Reduktion des Myoglobins waren die Atmungsfermente erst zu 50 % reduziert. Eine vollständige Reduktion war nicht vor 5 Minuten feststellbar. Bleibende Veränderungen im Redoxzustand der Atmungsfermente wurden nicht gefunden.

Trotz der Vielzahl der bisher gewonnenen Ergebnisse über die Stoffwechselveränderungen in der Anoxie wird auch in Zukunft das Hauptgewicht der Untersuchungen auf den biochemischen Analysen liegen, da sie der Schlüssel zum vollen Verständnis der Vorgänge am hypoxydotischen Herzmuskel sind. Eng mit den Stoffwechseländerungen verbunden sind die nun zu besprechenden Änderungen der elementaren elektrischen Prozesse im Sauerstoffmangel.

5. Änderungen der elementaren elektrischen Prozesse

Sehr früh wurden Änderungen des monophasischen Aktionsstromes in der Anoxie beschrieben. F u r u s a w a (1929), G e r a r d (1930), H e g g l i n und N o b i l e (1939) sowie L e p e s c h k i n (1939) wiesen als erste auf die Verkürzung des monophasischen Aktionsstromes hin, die sich bereits nach wenigen Minuten des Sauerstoffmangels einstellte. Eine Abflachung der monophasischen Ströme beschrieb S c h ü t z (1939). N o e l l und S c h n e i d e r (1943) teilten eine Erhöhung der Bereitschaft zur Reizbildung in der Hypoxie mit.

Zu den selben Ergebnissen wie die oben genannten Autoren kamen E r k und S c h a e f e r (1944). Außerdem beobachteten sie zu Beginn der Anoxie eine Verkürzung der Anstiegszeit des monophasischen Aktionsstromes, was gleichbedeutend mit einer Erregbarkeitserhöhung der Herzmuskelfaser ist. Die Leitungsgeschwindigkeit wuchs an. Bei länger bestehendem Sauerstoffmangel setzte sich dann die schädigende erregbarkeitsmindernde Wirkung der Anoxie durch. Das gab sich in der Verlängerung der Anstiegszeit und der Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit zu erkennen. Auch wurde fast immer eine Senkung der elektrischen Spannung gefunden.

Den beschriebenen Plateauverlust der monophasischen Ströme erhielten T r a u t w e i n , G o t t s t e i n und D u -

d e l (1954) nach einem 2-3 Minuten bestehenden Sauerstoffmangel am Papillarmuskel. Aktions- und Ruhepotential nahmen nach 10 Minuten dauernder Anoxie ab (maximal um 20 %). Die Anstiegsdauer verlängerte sich und die Leitungsgeschwindigkeit wurde verringert. Diese Veränderungen waren voll reversibel. Bei anschließender Sauerstoffgabe nahmen die Amplituden und Potentiale sowie die Dauer des Aktionsstromes über den Ausgangswert hinaus bis zu 20 % zu : "postanoxisches Überschießen". Die Purkinjefasern wurden wesentlich resistenter gegen Sauerstoffmangel gefunden als der Papillarmuskel - ein Phaenomen, auf das Goldenberg und Rothberger schon hingewiesen hatten.

B i n g fand 1958, daß das Membranpotential bereits nach 20 minütiger Ischaemie vollkommen zusammenbrach. Zu diesem Zeitpunkt sind die Stoffwechseländerungen noch keineswegs irreversibel. Daß das Membranpotential aber trotzdem entscheidend von den Stoffwechselvorgängen abhängt, wurde durch sein Verschwinden bei Blockierung der betreffenden Fermente - und nicht zuletzt durch sein Abnehmen im experimentellen Sauerstoffmangel - bewiesen.

Mit der Anoxie ist eine Schädigung der Zellmembran verbunden, die zur Kaliumpermeabilität und damit zu einer Kaliumverarmung der Zelle führt. Darauf wiesen B a e t j e r (1935) am ischaemischen Muskel und F e n n und G e r s h m a n (1950) sowie S h a n e s und B e r m a n (1950) am hypoxydotischen Herzen hin. Meßbar ist dieser Verlust an einer

Kaliumvermehrung im venösen Blut. Einen rapiden Abfall von Kalium, dem ein nahezu äquimolarer Anstieg von Natrium gegenüberstand, wurde von D i t t r i c h (1959) an infarktgeschädigten Leichenherzen gemessen. Mit der extrazellulären Kaliumzunahme ist eine Minderung der mechanischen und elektrischen Aktivität verbunden. Nach K o t o w s k i , A n t o n i , V a h l e n k a m p und F l e c k e n s t e i n (1961) ergibt sich folgende Reihenfolge des Erlöschens der Aktivität der einzelnen Herzteile in der Hypoxie : Vorhof - Ventrikel - Sinusknoten - AV-Schrittmacher - Bulbusschrittmacher. Auch hier zeigt sich also, daß die automatischen Zentren weniger anfällig gegenüber hypoxischen Schädigungen sind als die Arbeitsmuskulatur. Der erhöhte Natriumeinstrom in die Zelle bewirkt nach Ansicht von T r a u t w e i n und K a s s e b a u m (1961) eine Abnahme des Ruhepotentials und eine Zunahme der Frequenz der Schrittmacherpotentiale.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich im Sauerstoffmangel als Folge der Stoffwechselstörungen am Herzmuskel sehr schnell Potentialschwankungen ergeben, die Verschiebungen des Natrium - Kalium - Gleichgewichtes verursachen und schließlich zum vollständigen Potentialzusammenbruch führen.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

I. Methodik

A. Vorbereitung der Versuchstiere :

Die Untersuchungen wurden an 26 Hunden gemischter Rassen und beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 24-34 kg vorgenommen. Als Anaesthetikum diente Trapanal (20 mg/kg Körpergewicht). Eine zusätzliche Muskelrelaxation wurde - wenn erforderlich - durch Lystenoninjektionen erreicht. Die künstliche Beatmung wurde mit einem Pulmomat durchgeführt. Dabei betrug die durchschnittliche Atemfrequenz 25 Züge/Minute bei einem Sauerstoffdurchfluß von 6 Litern.

Die operative Eröffnung des Thorax erfolgte im 5. Intercostalraum. Die beiden Reizelektroden - bestehend aus nicht rostendem Stahl und einem Isoliermantel aus Dupont-Teflon - wurden nach T-förmiger Durchtrennung des Pericards mit atraumatischen Nadeln in das Myocard eingenäht : die erste Elektrode an der Basis des rechten Ventrikels über der Ausflußbahn der Pulmonalarterie nahe am Septum, die zweite Elektrode an der Spitze des linken Ventrikels. Vor zu starker Austrocknung war das Operationsfeld durch eine durchsichtige Plastikhaut geschützt.

Die Herzreizversuche in der Asphyxie, von denen hier berichtet werden soll, waren ein Teil allgemeiner Untersuchungen über die elektrische Erregbarkeit des Herzens, in deren Verlauf auch das elektrophysiologische Verhalten beim experimentellen Block verfolgt werden sollte. Bei 11 der 26 Versuchstiere bestand ein a-v-Block III.Grades, der durch Zerstörung des Hisschen Bündels erzielt worden war. Die Ligatur des Bündels konnte durch Anlegen eines extrakorporalen Kreislaufes mit der Herz-Lungen-Maschine unter direkter Sicht vorgenommen werden. Der Versuchsablauf war bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block wie bei den Tieren ohne Block.

B. Apparaturen :

Das Neuroton 510 (Siemens) diente als Reizstromgerät. Es wurde in Abständen von 1 Minute mit Rechteckimpulsen und bei einer Impulsdauer von 3 msec gereizt. Diese Zeit wurde gewählt, weil sie einen Mittelwert zwischen den langen und kurzen Reizzeiten darstellt und das Ablesen der Meßwerte hier am einfachsten und sichersten war. Außerdem wurden die meisten in der Literatur zu findenden Reizschwellenbestimmungen ebenfalls bei einer Impulsdauer von 3 msec vorgenommen.

Durch die Kopplung des Reizstromgerätes mit einem vorgeschalteten Synchronizer (Hersteller : Corbin-Farnsworth Inc.) war es möglich, zu jedem Zeitpunkt des auf dem Oscilloskop

sichtbaren Elektrokardiogramms Impulse abzugeben. Wegen Ablesungenauigkeiten - besonders bei sehr kurzer Impulsdauer - erfolgte die Stromstärkenablesung nicht am Neuroton, sondern über ein angeschlossenes Oscilloscop, das genaue Messungen bis zu 10 Mikro-Ampère gestattete. Zur Kontrolle des Meßvorganges konnte gegen einen 500-Ohm-Widerstand gereizt werden, der dann als Ersatz für das Versuchstier diente. Die Stromstärke wurde dadurch indirekt als Spannungsabfall an dem konstanten Widerstand mit dem Oscilloskop gemessen, während die Spannung zwischen beiden Reizelektroden direkt auf dem Oscilloskopschirm abgelesen werden konnte.

Die gleichzeitig ausgeführten Druckmessungen erfolgten mit einem Elektromanometer über Statham-Dosendruckmeßköpfe, die sich im rechten Ventrikel und dem linken Ventrikel oder der Aorta befanden. Zur Druckregistrierung wurde ein Hellige-6-Kanalschreiber verwendet, der gleichzeitig die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms lieferte, von dem die II. Extremitätenableitung gewählt worden war. Bei einigen einleitenden Versuchen wurden keine Druckkurven geschrieben. Hier diente der Cardiostat-Super (Siemens) zur Elektrokardiogrammaufzeichnung.

Für den Fall, daß während der Versuche Kammerflimmern auftreten sollte, stand ein Kondensatorentladungsgerät mit einer maximalen elektrischen Energie von 400 Wattsekunden zur Defibrillation zur Verfügung.

Sämtliche Geräte und das Versuchstier waren am Schutzleiter geerdet. Außerdem fanden die Versuche in einem Tieroperationssaal statt, der als Faradayscher Käfig ausgebaut war.

Da wegen der Druckmessungen die Strombahnen freibleiben mußten und chemisch induzierter Herzstillstand bei der Fragestellung dieser Arbeit nicht in Betracht kam, bot sich das einfache Verfahren der Unterbrechung der künstlichen Beatmung zur Erzielung eines hypoxydotischen Zustandes der Versuchstiere an. Wenn im Folgenden die Rede von Anoxie ist, handelt es sich also um eine Asphyxie mit der daraus für den Herzmuskel resultierenden Hypoxie und Anoxie.

II. Versuchsergebnisse

A: Reizschwellenbestimmungen

Bei der Ermittlung der Reizschwellen wurde so vorgegangen, daß die Stromstärke zunächst langsam gesteigert wurde, bis auf dem EKG-Sichtgerät Extrasystolen festzustellen waren. Dann wurde die Stromstärke bis zum Verschwinden der Extrasystolen verringert und von Neuem bis zum Auftreten von Extrasystolen gesteigert. Das wurde so lange wiederholt, bis die geringste zum Auslösen einer Extrasystole erforderliche Stromstärke ermittelt war. Abbildung I zeigt ein solches Elektrokardiogramm mit den dazugehörigen Druckkurven während des Reizerfolges.

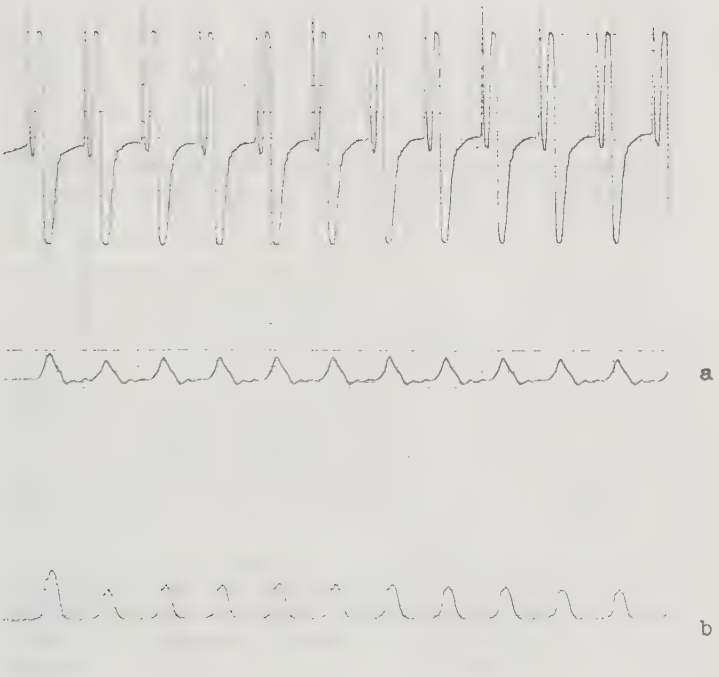

Abb.I : Elektrokardiogramm und venöse(a) und arterielle(b) Druckkurve während des Reizerfolges.

a.) Ergebnisse bei Tieren ohne Block.

Die bei den Reizschwellenbestimmungen erhaltenen Mittelwerte sind für die 15 Tiere ohne experimentellen a-v-Block in Tabelle I wiedergegeben.

Zeit nach Hypoxiebeginn (min)	n	mA	s	mV	s	Eel (J) $\cdot 10^{-6}$	Ohm
1	15	2,25	± 0,75	596	± 308,1	4,0	265
2	15	2,77	± 0,95	584	± 196,9	4,86	219
3	14	3,09	± 1,43	695	± 261,4	6,42	225
4	15	2,89	± 1,44	702	± 313,8	6,08	243
5	15	2,91	± 1,55	709	± 358	6,18	244
6	15	2,69	± 1,19	621	± 268,7	5,02	230
7	14	2,67	± 1,18	668	± 297,9	5,32	250
8	15	2,02	± 0,69	477	± 160	2,90	236
9	14	2,36	± 1,02	467	± 178,3	3,30	198
10	13	2,01	± 0,77	469	± 170,2	2,83	233
11	9	2,21	± 0,84	507	± 162,4	3,36	229
12	8	2,76	± 1,23	616	± 268,1	5,10	223

Tabelle I Reizschwellen in mA und mV und die dazu benötigte elektrische Energie (in Joule$\cdot 10^{-6}$) sowie der errechnete Ohm'sche Widerstand während der Anoxie von Hundeherzen. (n = Anzahl der Versuchstiere, s = Standardabweichung des Mittelwertes).

Zu der gemessenen Spannung und Stromstärke wurden der Ohmsche Widerstand und die benötigte elektrische Energie errechnet. Besser als die Zahlen bringt die graphische Darstellung zum Ausdruck, daß sich schon in den ersten Minuten nach Abstellen der Atempumpe ein eindeutiges Anwachsen der Reizschwelle zeigt. Läßt man die Streuwerte fort, so ergibt sich für den Kurvenverlauf bei fortschreitender Hypoxie annähernd die Form eines umgekehrten S.(Abb.II).

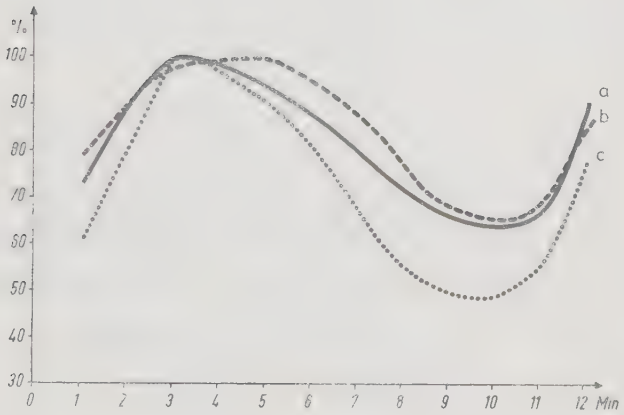

Abb.II : Stromstärkenkurve(a), Spannungskurve(b) und Kurve der benötigten elektrischen Energie(c) nach dem Eliminieren der Streuwerte in % der Änderung während der Asphyxie(Maximalwert= 100%).

Das Ansteigen der Stromstärkenwerte erfolgte gleichmäßig bis 3 Minuten nach Unterbrechung der künstlichen Beatmung. Hier lag das Maximum. Danach kam es zu einem allmählichen Abfall der Werte bis unter den Ausgangswert. Daran schloß sich dann der endgültige Anstieg bis zum Herzstillstand. Bei den Tieren ohne a-v-Block wurde der letzte Anstieg jedoch nur in zwei Drittel der Einzelversuche beobachtet; bei einem Drittel der Fälle blieb die Stromstärke gegen Ende der Asphyxie unverändert niedrig oder nahm sogar noch geringfügig ab. Die Spannungskurve zeigt einen ähnlichen Verlauf. Nur liegt hier der Gipfel bei 3-5 Minuten und der darauffolgende Abfall ist steiler. Für den letzten Anstieg gilt das bei der Stromstärke Gesagte.

Sehr interessant ist auch der Verlauf der Kurve der errechneten elektrischen Energie. Sie macht den steilen Anstieg zu Asphyxiebeginn und den darauffolgenden Abfall besonders deutlich. Für den errechneten Widerstand ergaben sich bei den Tieren ohne a-v-Block starke Schwankungen.

b.) Ergebnisse bei Tieren mit experimentellem a-v-Block.

In Tabelle II finden sich die Reizschwellenwerte für die 11 Tiere , bei denen ein experimenteller a-v-Block bestand. Sie liegen mit ihren Maximalwerten wesentlich höher als bei den Tieren ohne Block.

Zeit nach Hypoxiebeginn (min)	n	mA	s	mV	s	Eel (J) $\cdot 10^{-6}$	Ohm
1	11	2,35	± 0,48	411	± 88,3	2,9	175
2	11	2,7	± 0,45	489	± 74,5	3,96	181
3	11	3,44	± 0,89	633	± 204,5	6,52	184
4	11	3,75	± 1,18	700	± 205,1	7,88	186
5	11	3,47	± 0,75	643	± 200,0	6,71	188
6	11	2,87	± 0,93	531	± 198,0	4,60	185
7	11	2,75	± 0,6	508	± 148,5	4,20	184,7
8	10	2,53	± 0,79	507	± 163,5	3,86	200
9	10	2,4	± 0,84	482	± 175,8	3,48	201
10	7	2,4	± 1,15	478	± 223,2	3,43	199
11	5	2,6	± 1,28	576	± 295,8	4,50	216

Tabelle II Reizschwellen in mA und mV und die dazu benötigte elektrische Energie (in Joule $\cdot 10^{-6}$) sowie der errechnete Ohm'sche Widerstand während der Anoxie von Hundeherzen mit experimentellem a.v.-Block (n = Anzahl der Versuchstiere, s = Standardabweichung des Mittelwertes).

Bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block zeigte sich ein wesentlich gesetzmäßigeres Verhalten der Reizschwellen als bei den Tieren ohne Block, wenn auch die Form der einzelnen Kurven im Prinzip der der Tiere ohne Block gleicht. Abb.III veranschaulicht das Verhältnis der Stromstärkenkurven von Tieren mit und ohne Block. Es ist auffällig, daß die Stromstärke bei den Tieren mit a-v-Block zu jedem Zeitpunkt der Hypoxie höher liegt als bei Tieren ohne Block. Der Gipfel findet sich hier 4 Minuten nach dem Abstellen der künstlichen Beatmung. Er ist fast um ein Viertel höher als bei den Tieren ohne Block. Die Spannungskurve findet sich dagegen bis auf das letzte Drittel etwas unterhalb der Kurve der Tiere ohne experimentellen a-v-Block (Abb.IV).

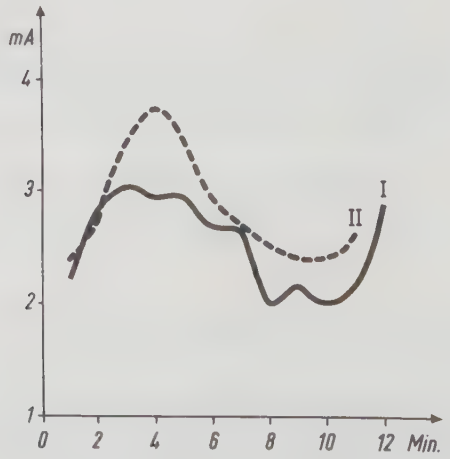

Abb.III : Stromstärkenkurven von Tieren ohne(I) und mit(II) experimentellem a-v-Block.

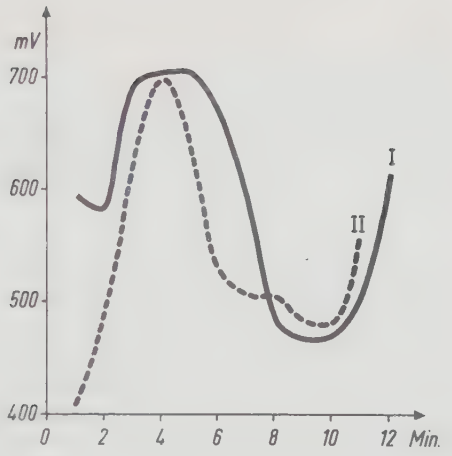

Abb.IV : Spannungskurven der Tiere ohne (I) und mit (II) experimentellem a-v-Block.

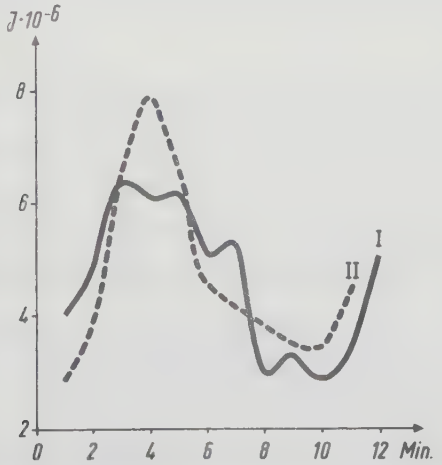

Abb.V : Kurven der benötigten elektrischen Energie bei Tieren ohne (I) und mit (II) experimentellem a-v-Block.

Besondere Bedeutung kommt der Kurve der benötigten elektrischen Energie zu (Abb.V). Sie ist fast ausschließlich über derjenigen der Tiere ohne Block zu finden; nur zu Asphyxiebeginn liegt sie wesentlich niedriger, um dann schon nach der 2. Minute stark anzusteigen.

Bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block zeigte sich auch ein gesetzmäßiges Verhalten des Widerstandes bei zunehmender Hypoxie. Er stieg mit fortschreitendem Sauerstoffmangel allmählich um 40 Ohm - ungefähr 20 % - an. Seine Durchschnittswerte lagen wesentlich niedriger als die entsprechenden Werte bei den Tieren ohne a-v-Block. Da es sich aber um einen nach dem Ohmschen Gesetz errechneten Widerstand handelt, dürften sich die niedrigen Werte durch die höheren Stromstärkenwerte bei den Tieren mit experimentellem Block ergeben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mit Beginn der Asphyxie eine Erhöhung der Reizschwelle einsetzt, und daß diese Erhöhung bei Tieren mit experimentellem a-v-Block stärker ist als bei den Tieren ohne Block. Die Erhöhung hat 3-5 Minuten nach Abstellen der künstlichen Beatmung ihr Maximum. Der steile initiale Anstieg der Reizschwelle wurde gesetzmäßig in allen Einzelversuchen gefunden. Auch der darauffolgende Abfall konnte regelmäßig beobachtet werden. Nur der letzte Anstieg der Reizschwellen vor dem Herzstillstand kam nicht in allen Einzelversuchen zum Ausdruck.

B. Elektrokardiographische Veränderungen.

a.) Tiere ohne Block.

Als erstes mit dem Elektrokardiogramm faßbares Zeichen einer Asphyxiewirkung zeigte sich bei allen 15 Tieren eine Frequenzsteigerung, die aber schon nach 1-2 Minuten in eine sich steigernde Frequenzminderung überging. Mit fortschreitender Hypoxie kam es dann zu einer ganz ausgesprochenen Bradykardie.

Die frühesten Veränderungen der EKG-Zacken traten zwischen der 1. und 2. Minute auf. Sie bestanden ausschließlich aus Änderungen des S-T-Abschnittes. Häufig fand sich als erstes Anzeichen einer Myokardschädigung durch Sauerstoffmangel eine S-T-Senkung. Oft fehlte sie jedoch auch und es kam zu einer Anhebung der S-T-Strecke mit hohem Abgang von T (Abb. VI).

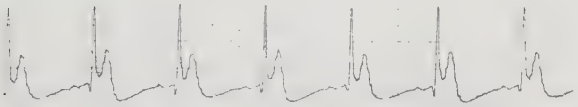

Abb.VI : Hoher T-Abgang nach 2 1/2 minütiger Asphyxiedauer. (II. Ableitung.)

Zwischen der 2. und 3. Minute - Mittelwert: 2 Minuten und 40 Sekunden - traten in fast allen Versuchen die ersten

Extrasystolen auf. Nur in einem Fall wurden sie erst nach der 4. Minute beobachtet. Sie lagen erstaunlich häufig - in nahezu 50 % der Versuche - in Form von Bigemini vor. (Abb.VII).

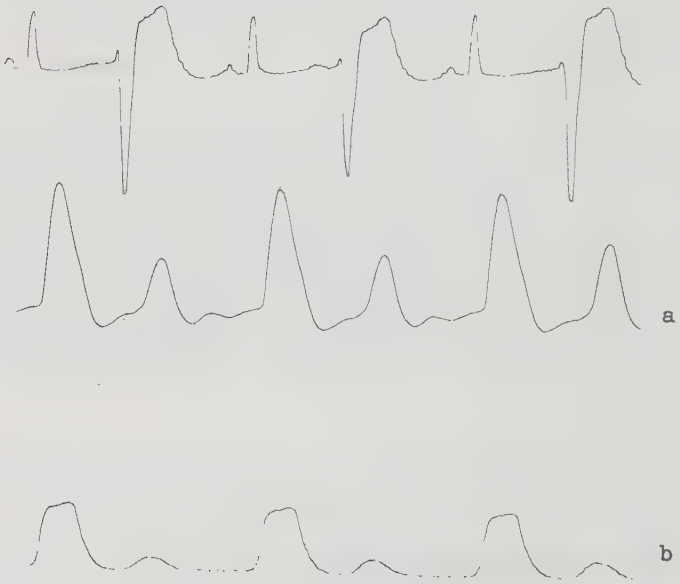

Abb.VII : Bigemini nach 4 1/2 minütiger Asphyxie.
(Außerdem Abflachung der T-Zacke.)
a=venöse, b=arterielle Druckkurve.

Nach einer Asphyxiedauer von 3 Minuten waren oft schon sehr schwere Hypoxieerscheinungen im Elektrokardiogramm zu sehen. In vielen Fällen wurde eine Vergrößerung der T-Zacke gefun-

den, die mit zunehmendem Sauerstoffmangel ausgeprägter wurde. Die Abbildungen VIII und IX geben das Anwachsen der T-Zacke bei fortschreitender Asphyxie wieder. Bei diesem Versuchstier, das schon relativ früh schwere hypoxische Schädigungen im Elektrokardiogramm erkennen ließ - mit stark anwachsendem T, Verkleinerung der Ausschlaggrösse von R, a-v-Block I. Grades und Vorhofflimmern - kam es erst nach 18 minütiger Asphyxie zum Kammerflimmern. Ein ähnliches Verhalten der Ausschlaggrößen der R- und T-Zacken mit fortschreitendem Sauerstoffmangel zeigte sich bei 4 weiteren Tieren.

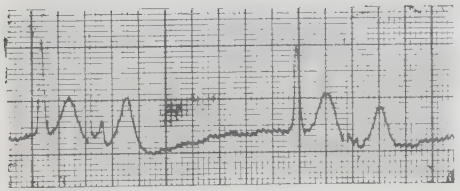

Abb.VIII: Verkleinerung der R-Zacke mit Anwachsen der T-Zacke und a-v-Block I.Grades nach 4 minütiger Asphyxie.(II. Ableitung).

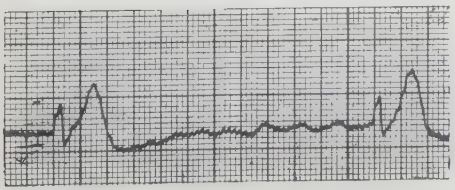

Abb.IX: Weiteres Anwachsen der T-Zacke, die jetzt die R-Zacke überragt und Vorhofflimmern nach 7 1/2 minütiger Asphyxie. (II. Ableitung).

Eine weitere Formänderung der T-Zacke in der Asphyxie war die Abflachung,- meist bis zur Nullinie - die in 4 Fällen gefunden wurde. Nur bei drei Versuchstieren kam es zur Ausbildung der typischen negativen T-Zacke, wie sie in Abbildung X wiedergegeben ist.

Abb.X : Negative T-Zacke nach 5 minütiger Asphyxie.
(II. Extremitätenableitung.)

Die Veränderungen des Kammerkomplexes waren nicht sehr vielfältig. Sie bestanden in einer Abnahme der Ausschlaggröße der R-Zacke, wobei es oft zu einer Spaltung dieser Zacke kam (Abb.IX). Weiterhin war in einigen Fällen eine Verbreiterung des Kammerkomplexes zu sehen.

Formänderungen der P-Zacke waren recht häufig zu beobachten. So kam es in vielen Fällen zu einem Höher- und Spitzerwerden von P, das sich jedoch oft von selbst wieder zurückbildete. Eine Negativität der P-Zacke ergab sich bei 2 Versuchstieren (Abb. XI).

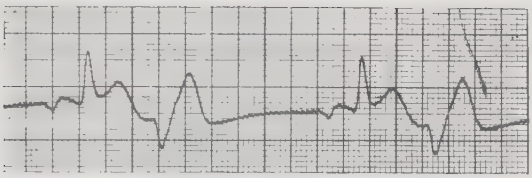

Abb.XI : Negative P-Zacke, erhöhter S-T-Abgang und Bigemini nach 8 Minuten Asphyxiedauer. (II. Extremitätenableitung.)

Folgende Störungen der Erregungsleitung wurden beobachtet: einmal ein Block I. Grades nach 4 minütiger Asphyxie (Abb. VIII), einmal ein partieller Block nach 6 Minuten und 3 Mal ein totaler Block: nach 3 Minuten 45 Sekunden, nach 9 und nach 12 Minuten bestehender Asphyxie. (Abb.XII)

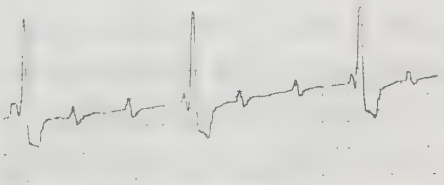

Abb.XII : Totaler Block nach 9 Minuten bestehender Asphyxie. (II. Extremitätenableitung.)

Störungen der Reizbildung wurden ebenfalls gefunden: bei 3 Tieren setzte 6-7 Minuten nach Asphyxiebeginn Vorhofflimmern ein. Eine Kammertachykardie wurde bei 2 Versuchstieren beobachtet. Paroxysmale Tachykardie, die immer in Kammerflimmern überging, zeigte sich bei 2 Hunden (Abb. XIX). Kammerflimmern trat bei 4 Tieren auf: in 2 Fällen nach einer Unterbrechung der künstlichen Beatmung von 13 Minuten, einmal nach 15 und einmal sogar erst nach 18 Minuten Asphyxiedauer. Es kam also gleich oft zum Block - partiellem und totalem - und zum Kammerflimmern, nämlich jeweils bei 4 Tieren oder 25 % der Gesamtversuche.

Der Herzstillstand erfolgte bei den Tieren ohne Block durchschnittlich 13 Minuten nach Asphyxiebeginn. Der früheste Stillstand trat nach 8 Minuten auf. Die längste Überlebenszeit betrug 23 Minuten.

b.) Tiere mit experimentellem a-v-Block.

Bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block kam es zu ähnlichen Veränderungen des Elektrokardiogramms wie bei den Tieren ohne Block; nur waren die Bilder hier einförmiger und die Veränderungen traten ungefähr eine Minute früher auf. Abbildung XIII gibt eine Senkung des S-T-Abschnittes wieder, die ebenso häufig war wie bei den Tieren ohne a-v-Block.

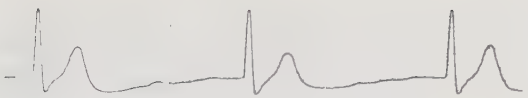

Abb.XIII : S-T-Senkung nach 8 minütiger Asphyxiedauer (II.Ableitung).

Bei 4 Versuchstieren wurde eine negative T-Zacke gefunden. Sie war damit bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block etwas häufiger als bei den Tieren ohne Block. (Abb.XIV).

Abb.XIV : Übergang einer negativen T-Zacke in die positive Form nach 9 minütiger Asphyxie. (II.Ableitung).

Auch bei den Tieren mit experimentellem Block kam es einmal 11 Minuten nach Asphyxiebeginn zum Kammerflimmern, dem Vorhofflimmern - 6 Minuten nach Aufhebung der künstlichen Beatmung - und Kammerflattern - nach 9 minütiger Asphyxie - vorausgingen.

Der Herzstillstand setzte durchschnittlich 3 Minuten früher ein als bei den Tieren ohne experimentellen a-v-Block. Der früheste beobachtete Stillstand erfolgte nach einer Asphyxie-

dauer von 7 Minuten und 30 Sekunden. Die längste Überlebenszeit betrug 12 Minuten. Damit war sie elf Minuten kürzer als bei den Tieren ohne Block. Die Mehrzahl der Versuchstiere wies jedoch den Herzstillstand bei der Durchschnittszeit von 10 Minuten auf. Es zeigte sich also, daß bei den Tieren mit a-v-Block nicht so starke Schwankungen im Zeitpunkt des Herzstillstandes der einzelnen Versuchstiere zu finden waren wie bei den Tieren ohne Block. Auch das war ein Beweis für das einförmigere Verhalten der Tiere mit experimentellem a-v-Block.

C. Blutdruckänderungen.

a.) Tiere ohne Block.

Die Messung des arteriellen Druckes wurde im linken Ventrikel oder der Aorta vorgenommen. Der Plastikschlauch zur Registrierung des venösen Druckes befand sich im rechten Ventrikel. Abbildung XV gibt ein Beispiel für die Aufzeichnung einer arteriellen und venösen Druckkurve wieder. Der Vergleich der elektrokardiographischen Veränderungen mit den Änderungen des Blutdruckes in der Asphyxie war sehr interessant. So bringt die Abbildung XVI an Hand der arteriellen Blutdruckkurve gut zum Ausdruck, wie gering die Kontraktionskraft bei einer Extrasystole im Vergleich zu einer regulären Herzaktion ist.

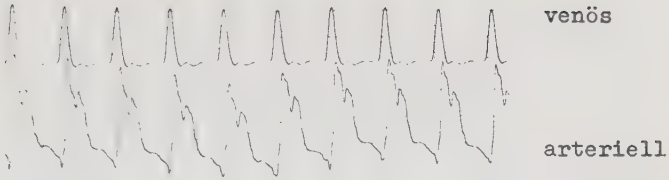

Abb.XV : Registrierung des venösen Druckes (rechter Ventrikel) und des arteriellen Druckes (Aorta).

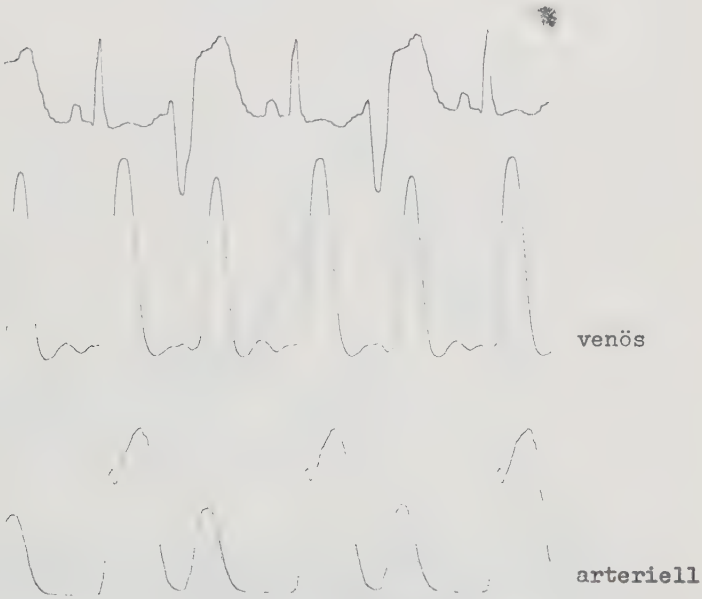

Abb.XVI : Vergleich der Blutdruckhöhe bei einer Extrasystole und einer regulären Kammeraktion nach 2 3/4 minütiger Asphyxie.

Die graphische Darstellung des Verlaufes der arteriellen Blutdruckkurve bei zunehmender Hypoxie (Abb. XVII) zeigt ebenfalls mit Einsetzen der Asphyxie einen ganz steilen Anstieg. Die Werte betrugen nach 3 Minuten das Doppelte des Ausgangswertes. Innerhalb von nur zwei Minuten kam es also zu diesem enormen Anstieg. Nach der dritten Minute trat dann ein Blutdruckabfall ein, der steiler als der initiale Anstieg war. So sank der Blutdruck schon nach 5 Minuten - in

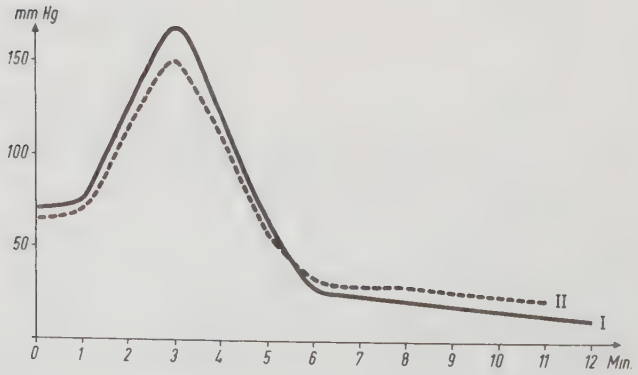

Abb.XVII : Kurven des mittleren arteriellen Druckes bei Tieren ohne (I) und mit (II) experimentellem a-v-Block bei zunehmender Hypoxie.

einigen Füllen sogar noch eher - unter den kritischen Wert herab. Der venöse Druck verhielt sich wie der arterielle. Nur das Absinken der Blutdruckwerte bis zur Nullinie erfolgte hier eher, sodaß oft 5 Minuten nach Unterbrechung der künstlichen Beatmung überhaupt keine venöse Druckkurve mehr registriert wurde.

b.) Tiere mit experimentellem a-v-Block.

Bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block ergab sich annähernd der gleiche Kurvenverlauf wie bei den Hunden ohne Block; nur der Anstieg zu Asphyxiebeginn war nicht ganz so steil und der Abfall erfolgte auch langsamer (Abb. XVII). Ein Beispiel für den Blutdruckabfall von der 4. auf die 6. Minute nach Hypoxiebeginn ist in Abbildung XVIII wiedergegeben.

Abb.XVIII : Beispiel für den Abfall des arteriellen Druckes (Aorta) von der 4. auf die 6. Minute nach Asphyxiebeginn bei einem Tier mit experimentellem a-v-Block.

D. Defibrillation in der Asphyxie.

In einem Viertel der Versuche bei den Tieren ohne Block trat der Herzstillstand infolge von Kammerflimmern ein. Zur Defibrillation stand ein Kondensatorentladungsgerät zur Verfügung. Genügten bei Hunden mit normalem Sauerstoffgehalt der Einatmungsluft meist schon ein bis drei Entladungen von 30-60 Wattsekunden zur Beseitigung des Kammerflimmerns, so gelang es in der Asphyxie zwar auch, das Flimmern aufzuheben, aber wirksame Ventrikelkontraktionen wurden danach nicht mehr erreicht.

Abbildung XIX zeigt das Beispiel einer Defibrillierung. Es handelt sich um ein Tier, bei dem es nach 10 minütiger Asphyxie zum Auftreten einer paroxysmalen Tachykardie kam, die dann nach weiteren drei Minuten in Kammerflimmern überging. Die Defibrillation gelang zwar, aber es wurde danach nur noch eine annähernd vollwertige Kammeraktion beobachtet. Die gleichzeitig geschriebenen Druckkurven veranschaulichen deutlich die Gefährlichkeit des Kammerflimmerns. Synchron mit dem Einsetzen des Flimmerns erfolgt eine Senkung der Druckkurven auf Nullwerte. Nach der Defibrillation kommt es zwar noch zu leichten Druckschwankungen in dem linken Ventrikel, eine Förderleistung wird aber dadurch nicht mehr erreicht - wie die venöse Druckkurve zeigt. Sie weist keine Druckänderungen mehr auf.

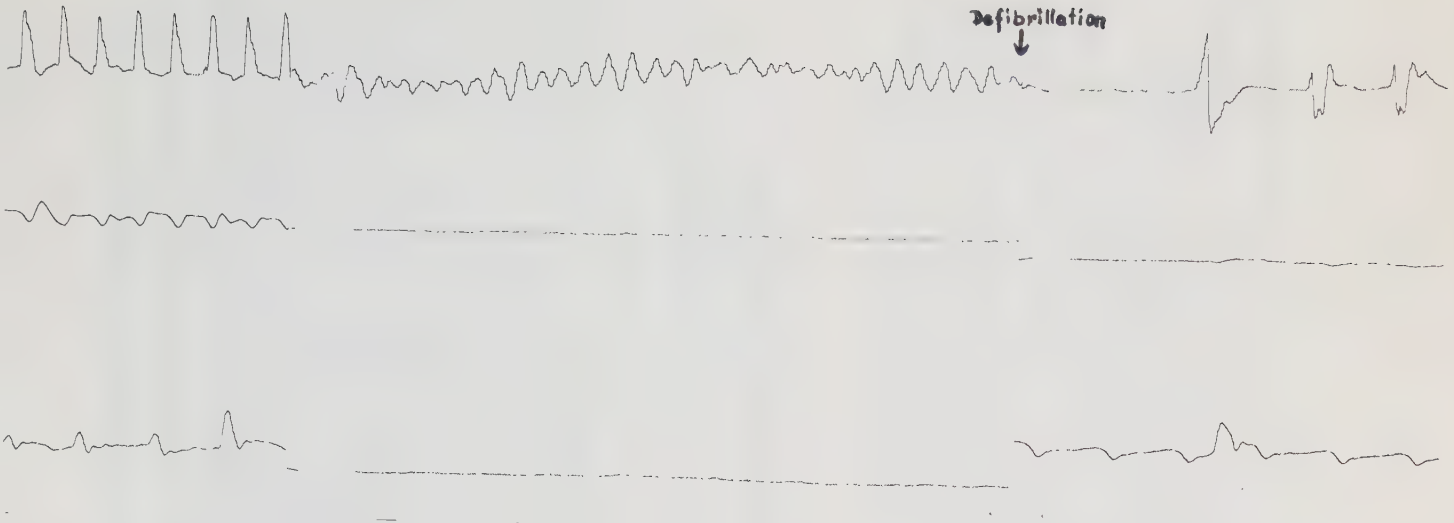

Abb.XIX : Beispiel einer Defibrillation (Erläuterungen im Text).

Das Einsetzen von Kammerflimmern ist also beim hypoxisch geschädigten Herzen ein äußerst gefährliches Ereignis, da selbst wenn eine Defibrillation gelingt, niemals der Zustand wie vor dem Auftreten von Flimmern erreicht wird. Selbstverständlich kommt es auch hierbei auf den Grad der hypoxischen Schädigung an. In unseren Versuchen trat das Kammerflimmern immer zu Zeiten auf, zu denen der Herzmuskel schon schwer geschädigt war, sodaß die Defibrillation in Bezug auf die Erhaltung der Herzaktion ergebnislos war.

E. Pacemakerreizung am asphyktischen Herzen.

Eine weitere Aufgabe dieser Versuchsserie war zu untersuchen, ob es möglich ist, eine Beeinflussung des asphyktischen Herzens durch Pacemakerimpulsgabe zu erzielen. So wurde bei allen Tieren die Pacemakerreizung angewendet, um den Herzmuskel länger zu regelrechten Aktionen zu bringen. Wenn sich im Elektrokardiogramm Störungen in der Reizbildung zeigten, wurde mit der Pacemakerimpulsgabe begonnen. Im Durchschnitt lag dieser Zeitpunkt bei einer 7-8 Minuten bestehenden Asphyxie. Die Pausendauer der gegebenen Impulse betrug 500 msec. Abbildung XX zeigt ein Elektrokardiogrammbeispiel bei Pacemakerreizung. Die venöse Druckkurve wurde in diesem Fall nicht registriert.

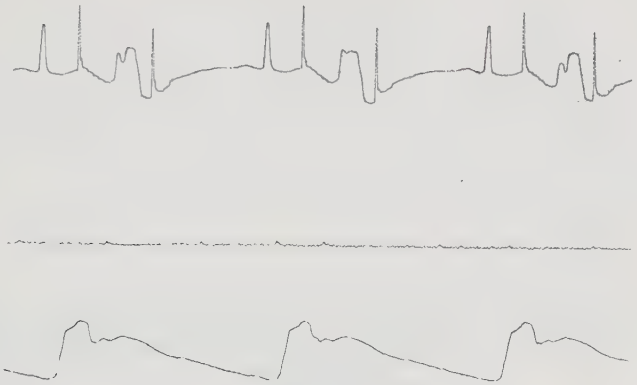

Abb.XX : Elektrokardiogramm bei Pacemakerimpulsgabe und arterielle Druckkurve. (II. Extremitätenableitung).

In unseren Versuchen kam klar zum Ausdruck, daß die Gabe von Pacemakerimpulsen keinen Einfluß auf den Verlauf der Reizschwellenkurve des Herzmuskels hat. Selbst wenn schon einige Minuten nach Asphyxiebeginn mit der Pacemakerreizung begonnen wurde, ergab sich kein veränderter Ablauf des Hypoxieversuches. Die durch den Sauerstoffmangel im Elektrokardiogramm verursachten Zeichen der Myokardschädigung traten zum selben Zeitpunkt auf wie ohne Pacemakerimpulsgabe. Es war auch nicht möglich, dadurch eine Beeinflussung des zeitlichen Auftretens des Herzstillstandes zu erzielen. Zwar wurden nach dem eingetretenen Herzstillstand noch Reizant-

worten auf die Pacemakerimpulsgabe hin mit dem Elektrokardiogramm aufgezeichnet, aber dabei dürfte es sich nur um lokale Antworten des noch nicht erstarrten Herzmuskelgewebes gehandelt haben. Wie bekannt ist, kann man am sterbenden Herzen noch recht lange elektrische Phaenomene beobachten.

E. Wiederbeatmung der Tiere nach 4 und 8 Minuten bestehender Asphyxie.

Zur Klärung der Frage, bis zu welchem Zeitpunkt die durch die Asphyxie am Herzmuskel hervorgerufenen Veränderungen reversibel sind, wurde bei 19 Hunden eine Wiederbeatmung mit reinem Sauerstoff durchgeführt. Dabei ergab sich, daß es bei einer nur 4 Minuten bestehenden Asphyxie in allen Fällen gelang, eine vollständige Rückbildung der eingetretenen hypoxischen Schädigungen zu erzielen. Bei den Tieren, bei denen die Wiederbeatmung erst nach 8 Minuten vorgenommen wurde, konnte in keinem Fall eine Beeinflussung des hypoxischen Zustandes erreicht werden. Auch zusätzliche Herzmassage und Pacemakerimpulsgabe blieben wirkungslos. Das war nach dem Verlauf der Reizschwellenkurve zu diesem Zeitpunkt auch nicht anders zu erwarten. Aus diesen Kurven ergibt sich eine maximale Asphyxiedauer von 5 Minuten. Für die Tiere mit experimentellem a-v-Block muß ebenfalls eine

zulässige Asphyxiedauer von 4-5 Minuten angegeben werden. In Bezug auf die Wiederbelebungszeit zeigten sie also keinen wesentlichen Unterschied zum Verhalten der Tiere ohne Block; obwohl der Herzstillstand bei ihnen eher eintrat. Die Zeitspanne für eine zulässige Asphyxiedauer erwies sich als sehr konstant. Sie hing nicht von dem Eintritt des definitiven Herzstillstandes der einzelnen Versuchstiere ab. Bei dem akut einsetzenden vollständigen Sauerstoffentzug kommen die Unterschiede in den Versorgungsbedingungen vor Asphyxiebeginn nicht so stark zum Ausdruck wie bei einem allmählich zunehmenden Sauerstoffmangel.

Zusammenfassend sei noch ein Überblick über das zeitliche Auftreten einiger elektrokardiographischer Veränderungen in der Asphyxie in Zusammenhang mit der Reizschwellenkurve gegeben (Abb.XXI). Die gestrichelte Linie gibt den Kurvenverlauf für die Tiere wieder, bei denen es während des Versuches zum Kammerflimmern kam. Wie schon erwähnt wurde, trat das Kammerflimmern immer bei Tieren mit sehr langer Überlebenszeit auf. Die abgebildeten Veränderungen stammen von Tieren ohne experimentellen a-v-Block. Bei den Tieren mit a-v-Block zeigten sie lediglich ein früheres Auftreten im Kurvenverlauf. Allein für die in Abbildung XXI wiedergegebenen Veränderungen wurde ein typisches Verhalten zur Reizschwellenkurve gefunden.

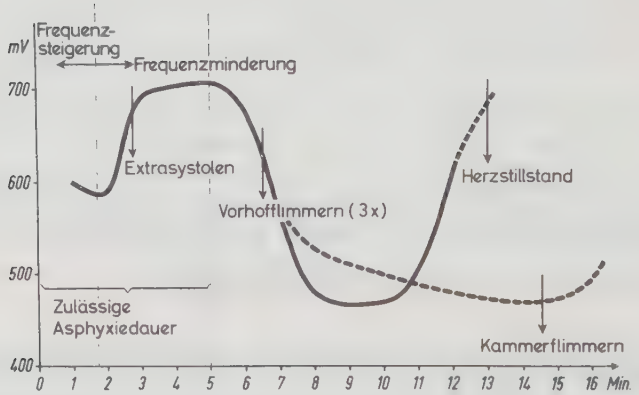

Abb.XXI : Überblick über die typisch zum Reizschwellenverlauf auftretenden Veränderungen in der Asphyxie bei Tieren ohne experimentellen a-v-Block. Erläuterungen im Text.

Diskussion

Bei der Vielzahl der veröffentlichten Arbeiten über die Veränderungen, die sich unter hypoxydotischen Bedingungen am Herzmuskel ergeben, ist es verwunderlich, daß sich darunter so wenig Mitteilungen über Reizschwellenbestimmungen finden. Zwar gilt generell, daß der Herzmuskel im Sauerstoffmangel weniger erregbar ist als unter normalen Versorgungsbedingungen, aber schon Erk und Schaefer[36] betonten, daß die Erregbarkeitsminderung durchaus nicht für jeden Hypoxiegrad zutrifft. Diese Autoren stellten zu Beginn der Anoxaemie bei Katzen und Meerschweinchen eine Erregbarkeitserhöhung fest. Erst bei stärkerer Hypoxie setzte sich dann die Erregbarkeitsminderung durch. Harris und Matlock[54] erhielten bei Versuchen, in denen Hunde mit zunehmend verringerten Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden, in milder Hypoxie eine erhebliche Reizschwellensenkung und erst bei schwerer Hypoxie eine Erhöhung der Reizschwellen.

Unsere Untersuchungen brachten dagegen ausnahmslos einen steilen Anstieg der Reizschwellen, der nach 1 minütiger Asphyxiedauer einsetzte und sein Maximum nach 3-5 Minuten hatte. Dieser Verlauf der Reizschwellenkurve dürfte dadurch bedingt sein, daß in unseren Versuchen der hypoxydotische Zustand des Herzmuskels durch einen plötzlichen Sauerstoffentzug erreicht wurde, der den gesamten Organismus betraf. Während es

sich bei den Untersuchungen von Erk und Schaefer sowie Harris und Matlock um einen allmählich zunehmenden Sauerstoffmangel handelte, trifft der durch Asphyxie bedingte Sauerstoffmangel den Gesamtorganismus und damit das Herz als ganz akutes Ereignis. Die Atemfunktion fällt plötzlich aus, und der in sehr geringen Mengen in den Zellen gespeicherte Sauerstoff reicht nur kurze Zeit zur Deckung des Bedarfes aus. Größere Sauerstoffmengen stehen allein in den Sauerstoffreserven der Lunge und des zirkulierenden Blutes zur Verfügung. Sie können die normalen Funktionen jedoch nur für eine sehr beschränkte Zeit aufrechterhalten und werden vorzugsweise den für den Gesamtorganismus wichtigsten Organen Herz und Gehirn zugeführt. Dieses ist nach Robson[125] der einzige Anpassungsmechanismus an asphyktische Bedingungen.

In der Senkung der Reizschwellen bei geringen Graden von Hypoxie sahen Harris und Matlock einen Kompensationsmechanismus des Herzmuskels. Unsere Versuche zeigen, daß in der Asphyxie dieser Mechanismus wegen der Schnelligkeit des Sauerstoffentzuges offenbar nicht wirksam werden kann. Zwar beobachteten wir noch in der ersten Minute nach dem Abstellen der künstlichen Beatmung eine geringgradige Senkung oder zumindest Konstanz der Reizschwellen, aber schon in der zweiten Minute stiegen die Werte an. Nach den Untersuchungen einer Reihe von Autoren (66, 106, 146) wirkt sich eine Ischae-

mie stärker und nachhaltiger auf das Herz aus als die Asphyxie. Stoffwechseluntersuchungen zeigen jedoch, daß in der Asphyxie die hypoxydotischen Veränderungen wesentlich früher eintreten. So ist nach Angaben von Fleckenstein[43] bereits nach 3 1/2 - 5 minütiger Asphyxie kein Phosphokreatin mehr im Herzmuskel nachweisbar und ATP und Glykogen sind stark vermindert. Eine Asphyxie des Gesamtorganismus von nur 4 Minuten macht den Herzmuskel so insuffizient, daß der Kreislauf zusammenbricht (48,69,148). Wegen dieser Herzinsuffizienz wird die zulässige Dauer der Anaerobiose bei Asphyxie mit 3 1/2 - 5 Minuten angegeben. Diese Zeit fällt aber genau mit dem Gipfel des Anstieges unserer Reizschwellenbestimmungen zusammen. Auf diese Tatsache ist bisher in der Literatur nicht hingewiesen worden. Es scheint also so zu sein, daß die Reizschwellenbestimmungen ein recht gutes Maß für die Feststellung des Grades der hypoxischen Stoffwechselschädigungen darstellen. Dieser Befund läßt sich daraus erklären, daß die Reizschwelle der Ausdruck eines labilen Gleichgewichtszustandes an der Zellmembran ist, der unter ständigem Energieverbrauch aufrechterhalten werden muß. Gerade die Energiebereitstellung bricht aber in der Asphyxie sehr früh zusammen, wie oben erwähnt wurde. Hierdurch entsteht die hypoxisch bedingte Schädigung der Zellmembran, die zur erhöhten Kaliumpermeabilität und damit zur Kaliumverarmung der Zelle führt. Die Zunahme des extrazellulären Kaliums bewirkt eine Abnahme der Kontraktionskraft und eine Minderung der elektrischen Aktivität (Fleckenstein[41]). In der

Asphyxie ist die Abnahme der Kontraktionskraft so stark, daß bereits nach 4 Minuten keine effektive Kreislaufarbeit mehr vom Herzmuskel geleistet werden kann. Unsere Reizschwellenbestimmungen geben Auskunft über die erhebliche Minderung der elektrischen Aktivität zum selben Zeitpunkt.

Nach der Ionentheorie der Erregung (58,65) ist die Reizschwelle der kritische Wert des Membranpotentials, bei dem die entgegengesetzten Ströme von Kalium und Natrium gleich groß sind. Die anoxisch bedingten Änderungen dieser Ionenbewegungen - mit der daraus resultierenden Erhöhung der Reizschwellen - dürften zum größten Teil als Folge des gestörten Erholungsprozesses aufzufassen sein. Die Erholungsphase nach der Erregung stellt sich als aktiver energieverbrauchender Vorgang dar. Da bei der Asphyxie des Gesamtorganismus der Energieverbrauch des Herzens wegen der voll zu leistenden Kreislaufarbeit enorm hoch ist, wird das Reservoir der energieliefernden Substanzen sehr früh erschöpft. Damit muß auch der energieverbrauchende Erholungsprozeß zum Erliegen kommen. Bing[9] gab für den ischaemischen Herzmuskel den Zeitpunkt des totalen Membranzusammenbruchs mit 20 Minuten an. Für den asphyktischen Herzmuskel sind keine entsprechenden Zeitangaben bekannt. Aus den hier sehr schnell eintretenden schweren Stoffwechselstörungen läßt sich jedoch schließen, daß der Zusammenbruch wesentlich früher eintreten muß.

Der starke Reizschwellenanstieg zu Asphyxiebeginn, der in unseren Versuchen beobachtet wurde, dürfte Ausdruck der Tatsache sein, daß der Ausgleich des Natriumein- und Kaliumausstromes nicht so schnell wie unter normalen Bedingungen erreicht werden kann, und die vollständige Umpolarisierung der Zelle so erst bei erheblich vermehrter elektrischer Energie erfolgen kann. Der größte Energiebedarf lag bei unseren Versuchen zwischen der 3. und 5. Minute nach Abstellen der künstlichen Beatmung (Abb.V), synchron mit dem Erliegen der energieliefernden Prozesse. Es ist anzunehmen, daß die von Harris und Matlock[54] als Kompensationsmechanismus gedeutete Senkung der Reizschwellen in milder Hypoxie mit der im Sauerstoffmangel allgemein erhöhten Membranpermeabilität zusammenhängt und hier wegen des erhaltenen Erholungsprozesses das Mißverhältnis der einzelnen Ionen noch nicht so stark ist, daß es sich erregbarkeitsmindernd auswirken könnte. In der Asphyxie stehen dagegen als Folge der schneller eintretenden Stoffwechselstörungen die Ionenverschiebungen ganz im Vordergrund, die dann zu den starken Reizschwellenerhöhungen führen.

In jüngster Zeit wird von Reizschwellenerhöhungen berichtet, die als Schutzmaßnahme gegen Extrareizbildungen angesehen werden. Auffällig war, daß sich in unseren Versuchen die ersten Extrasystolen zwischen der 2. und 3. Minute nach Asphyxiebeginn fanden, was dem Anstiegsteil der Reizschwellenkurve entspricht. Es ist jedoch anzunehmen, daß das kon-

stante Auftreten der Extrasystolen ebenfalls durch Stoffwechselschädigungen bedingt ist, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht alle Teile des Herzmuskels betreffen und in den schlechter versorgten Gebieten Extrareizbildungen begünstigen.

Einer Erklärung bedarf auch der auf den Anstieg der Reizschwellen folgende steile Abfall. Obwohl es sich zu diesem Zeitpunkt um einen stärkeren oder doch zumindest den selben Grad des Sauerstoffmangels handeln mußte, kam es zu der erheblichen Schwellensenkung. Es ist bekannt, daß die Erregbarkeit des Myokards noch wesentlich länger erhalten bleibt als seine mechanischen Funktionen (28,53,68).Vermutlich handelte es sich bei den Reizschwellenbestimmungen zu diesem Zeitpunkt lediglich um passive durch den elektrischen Reiz hervorgerufene Ionenbewegungen; zumal die Schwellen in unseren Versuchen über eine Zeitspanne von 4 Minuten relativ konstant blieben. Nach den Stoffwechselbestimmungen ist anzunehmen, daß jetzt überhaupt kein aktiver Erholungsprozeß mehr möglich ist, sondern durch den elektrischen Reiz noch so lange eine Umpolarisierung hervorgerufen wird, wie Kalium in der Zelle und Natrium außerhalb zur Verfügung steht. Theoretisch müßte die vollkommene Unerregbarkeit des Herzmuskels dann eintreten, wenn alles Kalium aus der Zelle entfernt und alles Natrium eingeströmt ist. So zeigt der Endabschnitt unserer Reizschwellenkurve tatsächlich wieder die Tendenz zum Ansteigen. Die nach der starken Erhöhung

für die Reizschwellen gemessenen niedrigeren Werte sind also nur als Ausdruck der altbekannten Tatsache aufzufassen, daß der Herzmuskel als Gewebe noch eine beträchtliche Zeit nach dem Zusammenbruch der mechanischen Funktionen elektrisch erregbar bleibt. Die Erregung zu diesem Zeitpunkt dürfte jedoch nur auf ein lokales Phaenomen beschränkt bleiben (Trautwein[152]).

Die Versuche bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block ergaben eine wesentlich stärkere Reizschwellenerhöhung als bei den Tieren ohne Block. So lag die maximal benötigte elektrische Energie um rund 1,5 $J \cdot 10^{-6}$ höher als bei den Hunden ohne experimentellen a-v-Block. Auf die wesentlich größere Anfälligkeit des Herzens mit schweren Reizleitungsstörungen gegen den Sauerstoffmangel läßt sich aus der Tatsache schließen, daß die durch die Blockierung der Erregungsleitung bedingte Bradykardie zu einer Erhöhung des Schlagvolumens führt, die eine Ventrikeldilatation mit sich bringt. Diese wiederum hat eine geringere arterielle Versorgung und schließlich eine Koronarinsuffizienz zur Folge. Die Asphyxie führt zu den selben Veränderungen und bringt also eine Potenzierung der gefährlichen Insuffizienzerscheinungen mit sich. So kommt auch in unseren Versuchsergebnissen zum Ausdruck, daß für das schon vorgeschädigte Herz eine erheblich größere Gefahr durch hinzukommenden Sauerstoffmangel besteht als für die Herzen, bei denen vor Asphyxiebeginn normale Versorgungsbedingungen vorlagen. Da es sich in der menschlichen Herzchirurgie um

vorgeschädigte insuffiziente Herzen handelt, die während der Operation gelegentlich einer zusätzlichen Hypoxie ausgesetzt werden, ist der Vergleich der Reizschwellenkurven von Tieren mit normalen und vorgeschädigten Herzen von großem Interesse.

Auf den Verlauf der Widerstandskurve soll hier nicht näher eingegangen werden, da es sich dabei um einen nach dem Ohm'schen Gesetz errechneten Widerstand handelt. Trotzdem erscheint der bei den Tieren mit experimentellem a-v-Block zum Ausdruck kommende Anstieg bei zunehmender Hypoxie recht wahrscheinlich, und dürfte Folge der stoffwechselbedingten Gewebsänderungen sein.

Zeigten die Reizschwellen in der Asphyxie ein sehr typisches Verhalten, so mußte der Versuch, bei den elektrokardiographischen Veränderungen ähnliche Gesetzmäßigkeiten herauszufinden, mißlingen. Zwar gab Schütz[135] eine gewisse Reihenfolge (Vergleich Seite 10) für die Änderungen des Elektrokardiogramms bei zunehmendem Sauerstoffmangel an, aber in den Versuchen der meisten Autoren - besonders in den neueren von Hundt und Grünberg[64] sowie Grote und Schlosser[53]-konnte keine zwangsläufige Reihenfolge festgestellt werden. Als elektrokardiographische Zeichen einer hypoxischen Schädigung des Herzmuskels gelten seit langem die Änderungen des S-T-Abschnittes. Grote und Schlosser fanden sie bei Kaninchen unter hypoxischen und asphyktischen Bedingungen jedoch nur in

59 % der Fälle. Wir erhielten dagegen die Änderungen des Kammerendteiles ausnahmslos in allen Versuchen; wenn auch ihr Aussehen recht vielfältig war. Trotz größter Aufmerksamkeit können wir nicht sagen, warum es bei dem einen Tier zu einer S-T-Senkung und bei dem anderen zu einer Erhöhung dieses Abschnittes kam. Beide Veränderungen fanden sich ungefähr gleich oft als erstes elektrokardiographisches Zeichen einer Asphyxiewirkung. Das zeitliche Auftreten dieser Abweichungen schwankte sehr. Grote und Schlosser erhielten die Änderungen des Kammerendteiles zwischen 1/2 - 14 Minuten vor dem Kreislaufstillstand. In unseren Versuchen waren sie nach 3-4 minütiger Asphyxiedauer immer nachweisbar. Mit der Erhöhung der S-T-Strecke war meist eine Überhöhung der T-Zacke verbunden. Diese wiederum hatte in der Mehrzahl der Fälle eine absolute Abnahme der Ausschlaggröße der R-Zacke zur Folge, wobei R häufig gespalten war. Wenn eine negative T-Zacke gefunden wurde, ging ihr immer eine S-T-Senkung voraus.

Als Ursache der Störungen des Kammerendabschnittes des Elektrokardiogramms, der Ausdruck der Erregungsrückbildung ist, werden die hypoxisch bedingten Stoffwechseländerungen angegeben (Hundt und Grünberg[64] und andere). Wie schon bei der Besprechung der Ergebnisse der Reizschwellenbestimmungen betont wurde, stellt sich die Erregungsrückbildung als energieverbrauchender Vorgang dar und muß also zwangsläufig bei Störungen der Energiebereitstellung zuerst betroffen werden.

Neben dem konstanten Auftreten der Änderungen des S-T-Abschnittes fand sich gesetzmäßig in all unseren Versuchen eine Extrasystolie. Sie setzte zwischen der 2. und 3. Minute nach dem Abstellen der künstlichen Beatmung ein. Daß dieses regelmäßige Auftreten sicherlich stoffwechselbedingt war, wurde schon erwähnt. Die Extrasystolie zu diesem Zeitpunkt der Asphyxiedauer dürfte Ausdruck einer schon recht beträchtlichen Störung der Energiebereitstellung und der lokalen Reizbildung sein, die eine Herzinsuffizienz zunehmend fördern.

Sehr häufig - in 50 % der Fälle - lagen die Extrasystolen in Form von Bigemini vor. Auffällig ist, daß bei Digitalisintoxikation mit gleichzeitiger stärkerer Kaliumverarmung ein ähnliches Elektrokardiogramm gefunden wird, sodaß es nahe liegt, die Bigeminie als Ausdruck der Kaliumverarmung anzusehen. Schon Lewis[84] hatte das Auftreten von Bigemini als Folge hypoxischer Schädigungen beschrieben. Er fand in seinen Versuchen sogar Trigemini. Auch paroxysmale Tachykardie mit Übergang in Kammerflimmern wurde von ihm beobachtet - was bei unseren Untersuchungen ebenfalls bei 2 Tieren vorkam.

Die alte Streitfrage, ob unter hypoxischen Bedingungen häufiger Überleitungsstörungen oder Kammerflimmern zu finden sind, müssen wir dahingehend beantworten, daß in der Asphyxie Kammerflimmern und a-v-Block gleich oft auftraten, näm-

lich jeweils in 25 % der Fälle, zusammen also 50 %. Das Einsetzen von Kammerflimmern erfolgte in unseren Versuchen bei sehr niedrigen Reizschwellen. Ursache des Auftretens von Kammerflimmern ist nach Briggs und Holland[14] und anderen ein erhöhter Kaliumausstrom aus den Muskelfasern und ein verminderter Kaliumeinstrom sowie ein signifikantes Ansteigen des Natriumeinstromes. Der Entzug von Kalium aus dem Extrazellulärraum bewirkt nach der Ionentheorie der Flimmerentstehung eine Steigerung der Erregbarkeit und Verkürzung der Refraktärzeit, die zum Flimmern führt. Unsere Reizschwellenmessungen mit den niedrigen Werten vor Eintreten des Kammerflimmerns stimmen also gut mit dieser Theorie überein. Erstaunlich ist jedoch, daß es nur in einem Viertel der Fälle zum Flimmern kam, obwohl die Reizschwellensenkung regelmäßig gefunden wurde. Die Tiere, bei denen Kammerflimmern beobachtet wurde, wiesen allerdings eine recht lange Überlebenszeit auf, sodaß die entsprechenden Ionenverhältnisse möglicherweise erst nach lange andauernder Asphyxie bestanden. So trat bei den 6 Tieren mit einer Überlebenszeit von über 12 Minuten nur in 2 Fällen kein Kammerflimmern auf. Die Tiere, die im Verlauf der Asphyxieversuche Reizleitungsstörungen aufwiesen, zeigten wesentlich geringere Überlebenszeiten.

Zur Frage, ob eine Defibrillierung bei bestehendem Kammerflimmern möglich ist, läßt sich sagen, daß sie auch bei langanhaltender Asphyxie - in einem Fall 18 Minuten - gelingt. Der Erfolg in Bezug auf die Erhaltung der Herzfunktion ist jedoch

allein vom Grad der hypoxischen Stoffwechselschädigung abhängig. Da in unseren Versuchen das Kammerflimmern immer erst zu einem Zeitpunkt auftrat, zu dem das Herz schon lange insuffizient war, hatte die Defibrillation im Hinblick auf die Erhaltung der Herzfunktion wenig Sinn. Interessant in Bezug auf die Möglichkeit einer Restitution nach der Hypoxie war jedoch, daß nach dem Kammerflimmern mit geglückter Defibrillierung immer wesentlich schwerere Schädigungen im Elektrokardiogramm zu sehen waren als vor Einsetzen des Flimmerns, und der Herzstillstand kurze Zeit später erfolgte. Wegen dieser erheblichen Verschlechterung der Erregbarkeit des Herzens durch das Kammerflimmern ist eine schnelle Defibrillation von großer praktischer Bedeutung.

Das Ansteigen der Blutdruckwerte zu Beginn einer Hypoxiewirkung wurde von vielen Autoren beschrieben. Die initiale Erhöhung bei Sauerstoffmangel des Gesamtorganismus beruht nach Robson[125] auf einem zentralen Kontrollmechanismus. Die Katecholamine spielen dabei nur eine geringe Rolle (Korner[74]). In unseren Untersuchungen zeigte der mittlere arterielle Druck bei 3 Minuten bestehender Asphyxie ein Ansteigen um 100 % auf das Doppelte des Ausgangswertes. Nach diesem Versuch der Kompensation des Sauerstoffmangels kam es jedoch sehr schnell im Gefolge der eintretenden Herzinsuffizienz zu einer starken Senkung der Blutdruckwerte. Bereits nach 5-6 Minuten war der mittlere arterielle Druck unter den kritischen Wert abgesunken. Unsere Asphyxieversuche ergaben für

die Kurven des Blutdruckes und der Reizschwellen ein ähnliches Verhalten, während sie bei den Untersuchungen von Harris und Matlock[54] genau entgegengesetzt verliefen: in milder Hypoxie mit niedrigen Reizschwellen kam es hier zur Blutdruckerhöhung, - sicherlich als Ausdruck einer zentralen Gegenregulation - und bei schwerer Hypoxie mit starken Reizschwellenerhöhungen erfolgte dagegen ein rapider Blutdruckabfall - der Regulationsmechanismus war offenbar nicht mehr wirksam und die Herzinsuffizienz überwog. Wie aus unseren Versuchen hervorgeht, scheint der Gegenregulationsmechanismus in der Asphyxie ausgeprägter zu sein; denn so ein enormes Ansteigen wie bei unseren Blutdruckbestimmungen wurde von Harris und Matlock nicht gefunden. Da gemessen wurde, daß der Sauerstoffverbrauch des Myokards direkt proportional zum mittleren Aortendruck wächst, besteht nach unseren Untersuchungen nach 3 Minuten andauernder Asphyxie der doppelte Bedarf an Sauerstoff wie vor Asphyxiebeginn. Zum Fehlen des Sauerstoffes in der Einatmungsluft kommt also noch zusätzlich der erhöhte Bedarf unter asphyktischen Bedingungen, sodaß es nicht verwunderlich ist, wenn das Herz nach 4 Minuten bereits vollkommen insuffizient ist.

Die Frage, ob die Wiederbelebungszeit durch Pacemakerimpulsgabe verlängert werden kann, muß nach unseren Versuchsergebnissen verneint werden. Theoretisch ließ sich das aus der Tatsache voraussagen, daß die Arbeitsmuskulatur im Sauerstoffmangel wesentlich eher schwer geschädigt wird als die

Reizbildungszentren; denn die Arbeitsmuskulatur hat den größeren Sauerstoffbedarf. Die Pacemakerimpulsgabe muß also in all jenen Fällen wirkungslos sein, in denen der Funktionsausfall als Folge anaerobiotisch bedingter Stoffwechselschädigungen anzusehen ist und nicht als Folge des Versagens der Erregungsbildung. Für eine Verlängerung der normalen Herzfunktion in der Asphyxie kommt nach dem oben Gesagten nur die Einsparung von Energie oder ihre zusätzliche Bereitstellung in Frage. Eine Energieeinsparung kann am einfachsten durch Herzmassage erreicht werden; denn die Asphyxie führt deshalb so schnell zu schweren Stoffwechselschädigungen, weil zu viel Sauerstoff für die Aufrechterhaltung des Kreislaufes benötigt wird. Von ausschlaggebender Bedeutung ist natürlich in diesen Fällen die medikamentöse Kreislaufunterstützung. Bei allen Asphyxiezuständen in der Praxis - z.B. bei Verlegung der Atemwege - ist jedoch die Herzmassage angezeigt, da die Wiederbelebungszeit in der Asphyxie nicht durch die Wiederbelebungszeit des Gehirns begrenzt ist, - obwohl schon nach 15 Sekunden Bewußtlosigkeit eintritt[106] - sondern durch die Wiederbelebungszeit des Herzens. Beim Gehirn beträgt die Wiederbelebungszeit 8-10 Minuten (130), während sie beim Herzen ohne kreislaufunterstützende Maßnahmen auf 4-5 Minuten beschränkt ist. In unseren Versuchen war bei einer Wiederbeatmung der Tiere nach einer 4 Minuten bestehenden Asphyxie ausnahmslos eine volle Restitution möglich. Eine Wiederbeatmung nach 8 Minuten blieb dagegen vollkommen wirkungslos. Auch zusätzliche Herzmassage und

Pacemakerimpulsgabe mußten zu diesem Zeitpunkt wegen der schon zu schweren hypoxischen Stoffwechselstörungen erfolglos sein. Versuche mit medikamentöser Kreislaufunterstützung waren im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgesehen.

Aus unseren Reizschwellen- und Blutdruckmessungen sowie den Wiederbeatmungsversuchen geht hervor, daß die maximal zulässige Asphyxiedauer 5 Minuten beträgt. Für die Tiere mit experimentellem a-v-Block ergab sich ebenfalls eine zulässige Asphyxiedauer von 4-5 Minuten, obwohl es hier wesentlich eher zum definitiven Herzstillstand kam und die hypoxischen Schädigungen ausgeprägter waren - wie die Reizschwellenbestimmungen und die Elektrokardiogramme zeigen. Der zeitliche Durchschnitt des Herzstillstandes lag bei den Tieren ohne Block bei 13 Minuten, während er bei den Tieren mit a-v-Block schon nach 10 Minuten erfolgte. Die maximale Überlebenszeit war bei den Tieren ohne Block um 11 Minuten länger als bei den Tieren mit a-v-Block. Bei den Hunden mit experimentellem Block wies dagegen der Eintritt des Herzstillstandes nicht so starke zeitliche Schwankungen auf. So betrug die Zeitspanne zwischen dem frühesten und dem spätesten Stillstand nur 5 Minuten, bei den Tieren ohne Block jedoch 15 Minuten. Vermutlich beruht das einförmigere Verhalten der Tiere mit experimentellem a-v-Block darauf, daß bei den automatisch schlagenden Kammern der Einfluß der Herznerven wegfällt. Obwohl die Bedeutung der Herznerven in der Hypoxie sehr gering sein soll (Korner[74]).

Als wichtigstes Ergebnis unserer Untersuchungen sei noch einmal auf das typische Verhalten der Reizschwellen hingewiesen. Es zeigt, daß die Reizschwelle ein gutes Kriterium für die Bestimmung des Grades der hypoxischen Stoffwechselschädigung ist. Das ist von Bedeutung, da bisher besonders für die elektrokardiographischen Veränderungen und die Blutdruckänderungen keine exakten Beziehungen zum bestehenden Grad der Stoffwechselstörung gefunden werden konnten. Das enge Verhältnis zwischen Reizschwelle und Stoffwechselstörung ergibt sich aus der Tatsache, daß die Reizschwelle direkt stoffwechselabhängig ist. Der von uns gefundene Verlauf der Reizschwellenkurve des asphyktischen Herzens steht in recht gutem Einklang mit der Ionentheorie der Erregung. Die Erklärung der Entstehung von Kammerflimmern mit der Ionentheorie erhält durch unsere Reizschwellenbestimmungen eine weitere Bestätigung, wenn auch dadurch nicht auszuschließen ist, daß noch andere Faktoren für das Auftreten von Kammerflimmern verantwortlich sein können.

Für die nach dem Ausfall der mechanischen Herzfunktion nachweisbare elektrische Aktivität ergibt sich aus den Reizschwellenbestimmungen, daß es sich dabei nur noch um eine lokale Reizantwort handeln kann, und keine fortgeleitete Erregung mehr möglich ist. Sind auch die aus den Reizschwellenbestimmungen möglichen Ergebnisse für die Praxis kaum verwertbar, so könnten sie doch eine Basis für den Vergleich experimenteller Untersuchungen am hypoxydotischen Herzen bilden.

Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wird versucht, einen Überblick über die bisher bekannten Veränderungen am anoxischen Herzmuskel zu geben. Als experimenteller Beitrag zu diesem Thema wird über Reizschwellenbestimmungen an 15 Hunden berichtet, bei denen eine durch Unterbrechung der künstlichen Beatmung hervorgerufene Asphyxie vorlag. Bei 11 weiteren Hunden fand sich zusätzlich ein experimenteller a-v-Block. Die Reizschwellen zeigten zu Beginn der Asphyxie eine starke Erhöhung, die ihr Maximum zwischen der 3. und 5. Minute nach dem Abstellen der künstlichen Beatmung hatte. Diese bei allen Versuchstieren gefundene Erhöhung wird mit den schweren hypoxisch bedingten Stoffwechselschädigungen und Störungen der Energiebereitstellung zu diesem Zeitpunkt in Zusammenhang gebracht. Dadurch kommt es zu Ionengleichgewichtsverschiebungen, die ein Ansteigen der Reizschwellen bewirken.

Die gleichzeitig abgeleiteten Elektrokardiogramme zeigten die bekannten hypoxisch bedingten Änderungen des S-T-Abschnittes, die als Folge der durch die Schädigung der Energiebereitstellung gestörten Erregungsrückbildung angesehen werden. Weiterhin wird über das konstante Auftreten von Extrasystolen sowie über die Häufigkeit von Kammerflimmern und Reizleitungsstörungen in der Asphyxie berichtet und die Frage der Möglichkeit einer Defibrillierung am hypoxisch geschädigten Herzen diskutiert.

Die bei den Versuchen durchgeführten Blutdruckmessungen ergaben eine starke Erhöhung der Druckwerte zu Asphyxiebeginn, die nach der 3. Minute in einen erheblichen Druckabfall überging. Als Ursache dieser initialen Blutdruckerhöhung wird die Annahme eines zentralen Gegenregulationsmechanismus bestätigt. Die Erhöhung scheint in der Asphyxie ausgeprägter zu sein als in der Ischaemie.

Außerdem wird von Versuchen an weiteren 19 Hunden berichtet, bei denen eine Wiederbeatmung mit reinem Sauerstoff nach 4 und 8 Minuten bestehender Asphyxie vorgenommen wurde. Die Wiederbeatmung nach 4 Minuten hatte eine vollständige Restitution zur Folge, während nach 8 Minuten auch mit zusätzlicher Herzmassage und Pacemakerimpulsgabe keine Funktionsaufnahme mehr erfolgte. Die Pacemakerreizung zur Verlängerung der Wiederbelebungszeit in der Asphyxie erscheint sinnlos, da die Arbeitsmuskulatur wegen ihres hohen Energiebedarfes durch den Sauerstoffmangel zuerst und bereits zu stark geschädigt ist und die Reizbildungsstörungen dadurch in den Hintergrund treten. Aus den Versuchen ergibt sich eine zulässige Asphyxiedauer von 5 Minuten. Zur Verlängerung dieser Zeit wird die Einsparung von Energie und medikamentöse Kreislaufunterstützung angegeben. Die Reizschwellenbestimmungen in der Asphyxie scheinen ein zuverlässiges Kriterium für den Grad der hypoxischen Stoffwechselschädigung zu sein und könnten gut zum Vergleich der Ergebnisse bei den experimentellen Untersuchungen am anoxischen Herzmuskel herangezogen werden.

Literaturverzeichnis

1.) Asher,L.; Kawai,H. und Scheinfinkel,N.:
Das Funktionieren des Herzens und des Zentralnervensystems von Säugetieren bei hochgradigem Sauerstoffmangel. Ztschr.f.Biol. 89, 1929, 139

2.) Bachmann,H.: Leistungsfähigkeit und Automatie des Kaltblüterherzens in Anoxybiose, nebst Beitrag zur Wirkungsstärke natürlicher Erregungen. Arch.f.d.ges.Physiol. 217, 1927, 151

3.) Baetjer,A.M.: Diffusion of potassium from resting skeletal muscles following reduction in blood supply. Amer.Journ.Physiol. 112, 1935, 139

4.) Bahr,G.F. und Jennings,R.B.: Ultrastructure of normal and asphyxic myocardium of the dog. Lab. Invest. 10, 1961, 548

5.) Bernsmeier,A. und Rudolph,W.: Myokardstoffwechsel. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung 1961, 59

6.) Bernsmeier,A. und Rudolph,W.: Neue Ergebnisse über Durchblutung und Substratversorgung des menschlichen Herzens. Münch.Med.Wchnschr. 104, 1962, 46

7.) von Bezold,A.: Von den Veränderungen des Herzschlags nach Verschließung der Koronararterien. Unters. aus dem physiol. Lab. Würzburg 2, 1867, 256

8.) Bing,R.J.: Der Myokardstoffwechsel. Klin.Wchnschr. 34, 1956, 1

9.) Bing,R.J. und Danforth,W.H.: The heart in anoxia and ischaemia. Brit.Journ.Anaesth. 30, 1958, 456

10.) Bing,R.J.: Über den Stoffwechsel des intakten Herzens. Verh. Dtsch. Ges. f. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung, 1961, S. 145

11.) de Boer,S.: Über die Folgen der Sperrung der Kranzarterien für das Entstehen von Kammerflimmern. Gleichzeitig ein Beitrag zu der Kenntnis des Entstehens des plötzlichen Herztodes. Dtsch. Arch. klin. Med. 143, H. 1/2, 1923, 20

12.) Bretschneider,H.J.: Sauerstoffbedarf und -versorgung des Herzmuskels. Verh. Dtsch. Ges. f. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung, 1961, 32

13.) Bretschneider,H.J.: Überlebens- und Wiederbelebungszeit des Herzens. Verh. Dtsch. Ges. f. Kreisl.-Forsch. 30. Tagung, 1964, 11

14.) Briggs,A.H. und Holland,W.C.: Transmembrane fluxes in ventricular fibrillation. Amer.Journ.Physiol. 200, 1961, 122

15.) Bryant,R.E.; Thomas,W.A.; O'Neal,R.M.: An elektron microscopic study of myocardial ischemia in the rat. Circulation Res. 6, 1958, 699

16.) Burstone,M.S.: Histochemical localization of oxidase activity in the mitochondria of the human heart. Nature (London) 184, Suppl. 7 , 1959, 476

17.) Büchner,F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. Beitr. path. Anat. 89, 1932, 644

18.) Büchner,F.: Das morphologische Substrat bei Angina pectoris im Tierexperiment. Beitr. path. Anat. 92, 1933, 311

19.) Büchner,F. und von Lucadou,W.: Elektrokardiographische Veränderungen und disseminierte Nekrosen des Herzmuskels bei experimenteller Coronarinsuffizienz. Beitr. path. Anat. 93, 1934, 169

20.) Büchner,F.: Experimente über Coronarinsuffizienz und ihre morphologische und elektrokardiographische Manifestierung. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 50. Kongress, 1938, 73

21.) Büchner,F.; Mölbert,E. und Thale,L.: Das submikroskopische Bild der Herzmuskelzelle nach toxischer Hemmung der Aerobiose. Beitr. path. Anat. 121, 1959, 145

22.) Büchner,F.: Die Pathologie des Herzmuskelstoffwechsels vom Standpunkt der elektronenmikroskopischen Morphologie. Verh. Dtsch. Ges. f. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung, 1961, 125

23.) Chang,I.: Effect of asphyxia on adenosine-triphosphate content on rabbit's heart. Quart. Journ. Exper. Phys. 28, 1938, 3

24.) Chirac,P.: De motu cordis. Adversaria analytica 1698, Seite 121
zitiert nach Clerc No.: 27

25.) Clark,A.J.; Gaddie,R. und Stewart,C.P.:
Carbohydrat metabolism of isolated heart of frog.
Journ. Physiol. 75, 1932, 311

26.) Clerc,A.; Bascourret,M. und Lévy,J.R.:
Valeur de l'Electrocardiographie pour le Diagnostic et le Prognostic de l'Insuffisance Ventriculaire Chronique;
Ann. de Méd. 21, 1927, 201

27.) Clerc,A.; Deschamps,P.N.; Bascourret,M. und Lévy,J.R.:
Rémarques Electrocardiographiques sur la Ligature des Artères Coronaires chez le Chien.
Compt. rend. Soc. de Biol. 103, 1930, 223

28.) Coffman,J.D.; Lewis,F.B. und Gregg,D.E.:
Effect of prolonged periods of anoxia on atrioventricular conduction and cardiac muscle.
Circulation Res. 8, 1960, 649

29.) Cohnheim,J. und von Schultheß-Rechberg,A.:
Über die Folgen der Kranzarterienverschließung für das Herz. Arch.f.patholog.Anat. von Virchow 85, 1881, 503

30.) Condorelli,L.: Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Ergebnisse der Kreislaufforschung
Band III, Dresden und Leipzig 1932

31.) Conn,H.L.; Wood,J.C. und Morales,G.S.:
Rate of change in myocardial glycogen and lactic acid following arrest of coronary circulation.
Circulation Res. 7, 1959, 721

32.) Dietrich,S. und Schwiegk,H.: Angina pectoris und Anoxie des Herzmuskels. Ztschr.f.klin.Med. 125, 1933, 195

33.) Dittrich,H.: Untersuchungen über den Kalium-, Natrium- und Wassergehalt an Leichenherzen bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Beitr.path.Anat. 121, Heft 3, 1959, 426

34.) Eismayer,G. und Quincke,H.: Stoffwechseluntersuchungen am Kaltblüterherzen; Sauerstoffverbrauch, Kohlensäure- und Milchsäureabgabe des Herzens bei verschiedener Arbeit. Ztschr.f.Biol. 89, 1930, 523

35.) Erichson,J.E.: On the influence of the coronary circulation on the action of the heart.
The London Medical Gazette Vol.II, 1842, 561

36.) Erk,C. und Schaefer,H.: Die Wirkung der Anoxaemie auf den monophasischen Aktionsstrom des Herzens.
Pflügers Arch. 248, 1944, 515

37.) Evans,G.: Glycogen content of rat heart.
Journ. Physiol. 82, 1934, 468

38.) Evans,C.L.; Grande,F.; Hsu,F.Y.; Lee,D.H.K. und Mulder, A.G.
Glucose and lactate consumption of dog's heart.
Quart. Journ. Exper. Physiol. 24, 1935, 365

39.) Fenn,W.O. und Gershman,R.: Loss of potassium from frog nerves in anoxia and other conditions.
Journ. Gen. Physiol. 33, 1950, 195

40.) Fenoglio,J. und Drogoul,G.:
Observations sur l'occlusion des coronaires cardiaques.
Arch. ital. de Biol. 9, 1888, 49

41.) Fleckenstein,A.: Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv. Berlin 1955.

42.) Fleckenstein,A.: Physiologie und Pathophysiologie des Myokard-Stoffwechsels im Zusammenspiel mit den bioelektrischen und mechanischen Fundamentalprozessen.
In: Bargmann-Doerr: Das Herz des Menschen. Band I,
Seite 355, Stuttgart 1963

43.) Freud,H. und König,W.:
Herzarbeit ohne Sauerstoff. Naunyn-Schmiedebergs Arch.
125, 1927, 193

44.) von Frey,M.: Die Folgen der Verschließung der Kranzarterien. Ztschr.f.klin.Med. 25, 1894, 158

45.) von Frey,M.: Ueber ein in systolischer Stellung fixiertes menschliches Herz. Verhandlungen des X. internat. med. Kongresses 1890, II, 1891, 35

46.) Furusawa,K.: Depolarisation of crustacean nerve by stimulation of oxygen want.
Journ. Physiol. 67, 1929, 325

47.) Gerard,R.W.: Response of nerve to oxygen lack.
Amer. Journ. Physiol. 92, 1930, 498

48.) Gercken,G.: Glucose-, Milchsäure-, ATP- und ADP-Konzentration im arteriellen und venösen Coronarblut des Hundes bei Sauerstoffmangel. Pflügers Arch. 272, 1961,
323

49.) Gercken,G.: Zur Theorie der Energieübertragung auf das contractile Element des Herzmuskels.
Pflügers Arch. 283, 1965, 75

50.) Gottdenker,F. und Wachstein,M.:
Das Verhalten der Milchsäurebildung am Vorhofstreifenpräparat des Kaninchens unter verschiedenen Bedingungen.
Biochem. Ztschr. 267, 1933, 192

51.) Gottdenker,F. und Rothberger,C.J.:
Über den Milchsäurestoffwechsel des Herzens bei spontaner Insuffizienz und bei Vergiftung mit Natriumfluorid, Monojodessigsäure und Euphyllin.
Pflügers Arch. 237, 1936, 59

52.) Govier,W.M.: Effect of experimental coronary artery ligation on coenzyme I and cocarboxylase content of myocardium of dog. Amer.Heart Journ. 29, 1945, 384

53.) Grote,G. und Schlosser,S.V.:
Elektrokardiographische Untersuchungen beim hypoxischen Kreislaufstillstand. Ztschr. Kreisl.-Forsch. 50, 1961, 49

54.) Harris,A.S. und Matlock,W.P.:
The effect of anoxemic anoxia on excitability, conduction and refractoriness of mammalian cardiac muscle.
Amer. Journ. Physiol. 150, 1947, 493

55.) Hegglin,R. und Nobile,F.:
Beeinflussung der Form und Dauer monophasischer Ableitungen. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 12, 1939, 136

56.) Hering,H.E.: Über die Koeffizienten, die im Verein mit Koronararterienverschluß Herzkammerflimmern bewirken. Pflügers Arch. 163, 1915, 1

57.) Hering,H.E.: Der Sekundenherztod. (Mit besonderer Berücksichtigung des Herzkammerflimmerns.) Berlin 1917

58.) Hodgkin,A.L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol.Rev. 26, 1951, 399

59.) Hölscher,B.: Tierexperimentelle Untersuchungen zu lichtmikroskopischen Frühveränderungen des Kaninchen- und des Hundeherzens bei verschiedenen Formen des induzierten Herzstillstandes. Langenbecks Arch.klin.Chir. 295, 1960, 745 oder Bruns Beitr.klin.Chir. 201, 1960, 183

60.) Hölscher,B.; Just,O.H. und Merker,H.J.: Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit. Surgery 49, 1961, 492

61.) Hölscher,B. und Günther,Th.: Das Verhalten von Phosphokreatin, Adenosinnukleotiden, Glykogen und Milchsäure im Herzmuskel bei verschiedenen Formen des Herzstillstandes. Thoraxchirurgie 9, 1961/62, 421

62.) Hölscher,B.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum künstlichen Herzstillstand. Langenbecks Arch.klin.Chir. 300, 1962, 634

63.) Holzmann,M.: Klinische Elektrokardiographie. Stuttgart 1961

64.) Hundt,H.J. und Grünberg,H.: Vergleichende Untersuchungen über das Ratten-Elektrokardiogramm bei Sauerstoffmangelzuständen verschiedener Genese. Ztschr. Kreisl.-Forsch. 49, 1960, 769

65.) Huxley,A.F.: Electrical process in nerve conduction. In: Ion transport across membranes. New York, Academic Press 1954

66.) Isselhard,W.; Irmscher,K. und Thorn,W.: Die Relation von anorganischem Phosphat, Phosphokreatin, freiem und Gesamtkreatin in Warmblüterorganen bei verschiedener Belastung. Pflügers Arch. 268, 1959, 415

67.) Isselhard,W.; Pohl,W.; Berghoff,W.J.; Schmerbauch,D. und Schüler,H.W.: Versuche zur Verbesserung der Energiebereitstellung im künstlich stillgelegten Herzen und in der Erholung bei Reperfusion. Verh.Dtsch.Ges.Krsl.-Forsch. 30. Tagung, 1964, 216

68.) Isselhard,W.: Habilitationsschrift, Köln 1963/64

69.) Isselhard,W.: Akuter Sauerstoffmangel und Wiederbelebung. Dtsch.med.Wchnschr. 90, 1965, 349

70.) Kahn,R.H.: Zur Frage nach der Wirkung des Verschlusses der Koronararterien des Herzens. Pflügers Arch. 163, 1916,506

71.) Kammermeier,H.: Verhalten von Adenin-Nukleotiden und Kreatinphosphat im Herzmuskel bei funktioneller Erholung nach länger dauernder Asphyxie.

Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 30. Tagung, 1964, 206

72.) Kisch,B.: Der ultramikroskopische Bau von Herz und Kapillaren. Darmstadt 1957.

73.) Kokkalis,P. und Schwarz,G.:
Zur Frage der unmittelbaren Mortalität durch Kammerflimmern nach akuter Okklusion der Koronararterienäste.
Thoraxchirurgie 9, 1961, 400

74.) Korner,P.I.: Circulatory adaptations in hypoxia.
Physiol. Rev. 39, 1959, 687

75.) Korth,C.: Klinische Elektrokardiographie. München 1952

76.) Kountz,W.B. und Gruber,C.M.:
The electrocardiographic changes in anoxemia.
Proc.Soc.Exper.Biol. and Med. 27, 1929, 170

77.) Kotowski,H.; Antoni,H.; Vahlenkamp,H. und Fleckenstein,A.
Effekte von ATP und Kalium auf die Schrittmacher-Automatie bei Frosch- und Warmblüterherzen.
Phlügers Arch. 273, 1961, 45

78.) Lamprecht,W. und Hockerts,Th.:
Untersuchungen über den Herzstoffwechsel. Die Beeinflussung der Herzenergetik durch Adenosinphosphate (ATP, ADP, AMP) und Glykolysesubstrate (Brenztraubensäure) nach Fructose- und Glucosegaben.
Die Medizinische 8, 1957, 289

79.) Lamprecht,W.: Stoffwechsel, Energetik und regulatorische Mechanismen der Herzmuskelzelle. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung, 1961, 3

80.) Lamprecht,W.; Michal,G. und Nägle,S.: Der Stoffwechsel des hypoxischen und anoxischen Herzmuskels. Klin. Wchnschr. 39, 1961, 358

81.) Langendorff,O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. Pflügers Arch. 61, 1895, 291

82.) Langendorff,O.: Über das Wogen oder Flimmern des Herzens. Pflügers Arch. 70, 1898, 281

83.) Lepeschkin,E.: Zur elektrophysiologischen Erklärung des normalen und pathologischen Elektrokardiogramms. Klin. Wchnschr. 18, 1939, 1509

84.) Lewis,Th.: The experimental production of paroxysmal tachycardia and the effects of ligation of the coronary arteries. Heart 1, 1909/10, 98

85.) Lewis,Th. und Mathison,G.C.: Auriculo-ventricular heart-block as a result of asphyxia. Heart 2, 1910, 47

86.) Löhr,B.; Meessen,H. und Poche,R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Hund bei experimentellem Herzstillstand durch Kaliumcitrat und Anoxie. Arch. Kreisl.-Forsch. 33, 1960, 108

87.) Lübbers,D.W. und Fabel,H.: Redoxveränderungen der Atmungskette während Normoxie und Hypoxie am schlagenden Warmblüterherzen in situ. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-

Forsch. 30. Tagung, 1964, 198

88.) Magnus,R.: Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen.
Arch.f.exper.Path. und Ther. 47, 1902, 200

89.) Martin,H.G.; Loewenheart,A.S. und Bunting,C.H.:
To morphological changes in the tissues of the rabbit as a result of reduced oxidation.
Journ. exper. Med. 27, 1918, 399

90.) Mc William,J.A.: Fibrillar contraction of the heart.
Journ. Physiol. 8, 1887, 296

91.) Mc William,J.A.: Cardiac failure and sudden death.
Brit.Med.Journ. 1, 1889, 6

92.) Meessen,H. und Poche,R.:
Pathomorphologie des Myokard. In: Bargmann-Doerr:
Das Herz des Menschen. Band II, Seite 644,
Stuttgart 1963

93.) Meessen,H.: Strukturelle Veränderungen bei Herzstillstand und Herzstillegung.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 30.Tagung, 1964, 34

94.) Merguet,H.; Isselhard,W. und Löhr,B.:
Stoffwechselveränderungen am menschlichen Herzen bei künstlichem Herzstillstand.
Thoraxchirurgie 11, 1964, 351

95.) Michal,G.: Die Beeinflussung von Substratgehalt und Enzymaktivitäten des Herzens durch Anoxie.
Diss. T.H. München 1959

96.) Michaelis,M.: Über einige Ergebnisse bei Ligatur der Kranzarterien des Herzens.
Ztschr.f.klin. Med. 24, 1894, 270

97.) Miki,Y.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Dauer des K-Ekg (Kammer-Elektrokardiogramms.)
Ztschr.f.d.ges.exper. Med. 27, 1922, 323

98.) Mölbert,E.: Die Herzmuskelzelle nach akuter Oxydationshemmung im elektronenmikroskopischen Bild.
Beitr.Path.Anat. 118, 1957, 421

99.) Müller,E. und Rotter,W.:
Über histologische Veränderungen beim akuten Höhentod.
Beitr.Path.Anat. 107, 1942, 156

100.) Nägle,S.: Über den Stoffwechsel des anoxischen Herzmuskels. Diss. T.H. München 1960

101.) Nägle,S.; Hockerts,Th. und Bögelmann,G.:
Untersuchungen zum Stoffwechsel des Herzmuskels bei Ischaemie. Klin. Wchnschr. 41, 1963, 1020

102.) Noell,W. und Schneider,M.:
Über die Flimmerbereitschaft des Herzens in der Erholung nach schwerstem Sauerstoffmangel.
Ztschr.f.d.ges.exper.Med. 113, 1943, 270

103.) Ochoa,S.: Enzymic synthesis of cocarboxylase in animal tissues. Biochem.Journ. 33, 1939, 1262

104.) Oettinger,J.: Über Veränderungen des Elektrokardiogramms nach akutem Verschluß der Kranzarterien.
Zeit.f.klin.Med. 110, 1929, 578

105.) Opitz,E.: Herzmuskelveränderungen durch Störung der Sauerstoffzufuhr. Ztschr. Kreisl.-Forsch. 27, 1935, 227

106.) Opitz,E. und Schneider,M.:
Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen.
Ergebn. Physiol. 46, 1950, 126

107.) Otto,H.L.: The Extracardial Nerves: IV. An Experimental study of coronary obstruction.
Amer.Heart Journ. 4, 1928, 64

108.) Palade,G.E.: Electron microscopy of mitochondria and other cytoplasmic structures. In: Enzymes, units of biological structure and function. New York 1956.

109.) Panum,P.L.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Embolie. Arch,f.path.Anat.u.Physiol. von Virchow 25, 1862, 311

110.) Parade,G.W.: Über die Störungen des Herzrhythmus und das Absterben des Herzens bei experimenteller Embolie von Luft- und Kohlensuspension in dem linken Ventrikel.
Naunyn-Schmiedebergs Archiv 138, 1928, 306

111.) Parade,G.W.: Die Folgen der Kranzarterienunterbindung im Elektrokardiogramm und im pathologisch-anatomischen Herzbilde. Zeit. Kreisl.-Forsch. 23, 1931, 506

112.) Parade,G.W.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Koronarunterbindung.
Arch.f.exper.Path.u.Pharm. 163, 1931, 243

113.) Parade,G.W. und Stepp,W.:
Untersuchungen und Betrachtungen über den plötzlichen Herztod durch Kammerflimmern.
Münch. med. Wchnschr. 44, 1928, 1869

114.) Parade,G.W. und Stepp,W.:
Über experimentell erzeugte Myokardschädigungen durch Jodipininjektion in die Herzkammerwandung des Hundes und die auftretenden Veränderungen im Elektrokardiogramm. Zeit.klin.Med. 113, 1930, 195

115.) Pardee,H.E.B.: An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction.
Arch.int.Med. 26, 1920, 244

116.) Pardee,H.E.B. und Master,A.W.:
The standardization of digitalis by its action on the human heart. Journ.Am.Med.Assn. 81, 1923, 98

117.) Pardee,H.E.B.: Heart disease and abnormal electrocardiograms; with special reference to the coronary T-wave. Amer.Journ.Med.Sciences 169, 1925, 270

118.) Pichotka,J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur pathologischen Histologie des akuten Höhentodes.
Beitr.path.Anat. 107, 1942, 117

119.) Poche,R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Lipofuscins im Herzmuskel des Menschen. Bericht über Verhandlungen der Arbeitsgemeinschaft Rheinisch-Westfälischer Pathologen. Sitzung vom 8.12.1956.
Zentralblatt Pathol. 96, 1957, 392

120.) Poche,R.: Submikroskopische Beiträge zur Pathologie der Herzmuskelzelle bei Phosphorvergiftung, Hypertrophie, Atrophie und Kaliummangel.
Virchows Arch.path.Anat. 331, 1958, 165

121.) Poche,R. und Lindner,E.:
Untersuchungen zur Frage der Glanzstreifen des Herzmuskelgewebes beim Warmblüter und beim Kaltblüter.
Ztschr. Zellforsch. 43, 1957, 702

122.) Poche,R. und Ohm,H.G.:
Lichtmikroskopische, histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand.
Arch. Kreisl.-Forsch. 41, 1963, 86

123.) Porter,W.T.: On the results of ligation of the coronary arteries. Journ.Physiol. 15, 1894, 121

124.) Porter,W.T.: Further researches on the closure of the coronary arteries. Journ.exper.Med. 1, 1896, 251

125.) Robson,J.G.: The physiologie and pathology of acute hypoxia. Brit. Journ. Anaesth. 36, 1964, 536

126.) Rothschild,M.A. und Kissin,M.:
Induced general anoxemia causing S-T deviation in the electrocardiogram. Amer. Heart Journ. 8, 1933, 745

127.) Rothschuh,K.: Elektrophysiologie des Herzens.
Darmstadt 1952

128.) Samuelson,B.: Über den Einfluß der Coronar-Arterien-Verschließung auf die Herzaktion.

Zeitschr.f.klin.Med. II, 1881, 12 oder

Med. Centralblatt 1880 No 12

129.) Schenk,P.: Untersuchungen über die Grundlagen des Stoffwechsels des Herzens.
Pflügers Arch. 202, 1924, 315 und 337

130.) Schneider,M.: Über die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. Thoraxchirurgie 6, 1958, 95

131.) Schumann,H.: Die Verminderung des Glykogens, des Phosphagens und der Adenylphosphorsäure im Herzmuskel bei Sauerstoffmangel und nach ermüdender Arbeit normaler und trainierter Tiere.
Ztschr. ges. exper. Med. 106, 1939, 59

132.) Schumann,H.: Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel.
Erg. inn. Med. 62, 1942, 868

133.) Schumann,H.: Der Muskelstoffwechsel des Herzens.
Kreislaufbücherei 10, 1950

134.) Schütz,E.: Gesenktes S-T-Stück im Elektrokardiogramm.
Luftfahrtmed. 3, 1939, 132

135.) Schütz,E.: Die hypoxaemischen Veränderungen des Elektrokardiogramms. Luftfahrtmed. 5, 1941, 278

136.) Schütz,E.: Physiologie des Herzens. Berlin 1958.

137.) Sée, Bochefontaine und Roussy:
Arrêt rapide des contractions rythmiques des ventricules cardiaques sous l'influence de l'occlusion des artères

coronaires. Compt.rend. de l'acad. des sciences 92, 1881, 86

138.) Selye,H. und Bajusz,E.:
Experimentelle Beiträge zur Frage der relativen Beteiligung von Stress und Anoxaemie bei der Pathogenese gewisser Herznekrosen.
Beitr.path.Anat. 119, 1958, 333

139.) Shanes,A.M. und Berman,M.D.:
Journ.Gen.Physiol. 33, 1950, 195 zitiert nach Kanther,R.: Stoffwechselaspekte beim Myokardinfarkt.
Dtsch. Med. Journ. 14, 1963, 215

140.) Smith,F.M.: The ligation of coronary arteries with electrocardiographic study.
Arch. int. Med. 22, 1918, 8

141.) Smith,F.M.: Further observations on the T wave of the electrocardiogram of the dog following the ligation of the coronary arteries.
Arch. int. Med. 25, 1920, 675

142.) Smith,F.M.: Electrocardiographic changes following occlusion of the coronary artery.
Arch. int. Med. 32, 1923, 497

143.) Smith,J.R.; Burford,T.H. und Chiquoine,A.D.:
Electron microscopic observations of the ventricular heart muscle of man obtained by surgical biopsy during thoracotomy. Exp. Cell. Res. 20, 1960, 228

144.) Solbach,A.: Über die frühesten morphologischen Veränderungen am Herzmuskel infolge von akuter Coronarinsuffizienz; Untersuchungen am Kaninchenherzen. Frankfurter Zeit. Path. 55, 1941, 159

145.) Themann,H.: Elektronenoptische Untersuchungen über das Glykogen im Zellstoffwechsel. Stuttgart 1963.

146.) Thorn,W.; Scholl,H.; Pfleiderer,G. und Müldener,B.: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischaemischer und anoxischer Belastung. Journ. Neurochem. 2, 1958, 150

147.) Thorn,W.; Isselhard,W. und Müldener,B.: Glykogen-, Glucose- und Milchsäuregehalt in Warmblüterorganen bei verschiedener Versuchsanordnung und anoxischer Belastung bestimmt mit Hilfe optischer Enzym-Tests. Biochem. Zeit. 331, 1959, 545

148.) Thorn,W.; Heimann,J.; Müldener,W.; Isselhard,W. und Gercken,G.: Herzstoffwechsel in Abhängigkeit von Versuchsanordnung, Gewebsgewinnung und anoxischer Belastung. Pflügers Arch. 269, 1959, 214

149.) Thorn,W.: Metabolitenkonzentrationen im Herzmuskel unter normalen, hypoxischen und anoxischen Bedingungen. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 27. Tagung, 1961, 76

150.) Tigerstedt,R.: Über die Ernährung des Säugetierherzens. Skandinav. Arch. f. Physiol. II, 1890, 394

151.) Tigerstedt,R.: Über die Ernährung des Säugetierherzens.
Skandinav. Arch. f. Physiol. V, 1893-94, 71

152.) Trautwein,W.; Gottstein,U. und Dudel,J.:
Der Aktionsstrom der Myokardfaser im Sauerstoffmangel.
Pflügers Arch. 260, 1954, 40

153.) Trautwein,W. und Kassebaum,D.G.:
On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart.
Journ. Gen. Physiol. 45, 1961, 317

154.) Wedell,J. und Merker,H.J.:
Atmungskettenphosphorylierung und Mitochondrienstruktur nach anoxischem Herzstillstand.
Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. 30. Tagung, 1964, 201

Für die Überlassung des Themas, die freundliche und tatkräftige Hilfe bei der Arbeit sowie für seine wertvollen Anregungen danke ich Herrn Dr.med. H. D i t t r i c h sehr herzlich.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Prof. Dr.med. G. H e g e m a n n sagen, der diese Untersuchungen wohlwollend und großzügig gefördert hat.

Lebenslauf.

Am 13.3.1940 wurde ich, Eva-Maria Gerasch, als drittes von vier Kindern des prakt. Arztes Karl Gerasch und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Rettig, in Königsberg/Pr. geboren. Nach unserer Flucht aus Ostpreußen gelangten wir über Zwischenstationen in Pommern im November 1945 nach Schladen/Harz, Kreis Goslar. Dort wurde ich Ostern 1947 eingeschult. Ostern 1951 kam ich auf die Anna-Vorwerk-Schule, Gymnasium für Mädchen in Wolfenbüttel. Am 24. Februar 1960 bestand ich dort das Abitur. Im Sommersemester 1960 begann ich an der Universität Würzburg mit dem Medizinstudium. Dort legte ich am 13. Oktober 1961 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 23. Oktober 1962 die Ärztliche Vorprüfung ab. Vom Sommersemester 1963 an studierte ich dann in Erlangen, wo ich am 15. März 1966 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Buchdruck und Fotodruck: Ludwig Müller, Erlangen, Fahrstraße 5